Manualul lui Wilson și Gisvold de

MEDICINALE și FARMACEUTICE ORGANICE. CHIMIE

John H. Block
ediția a unsprezecea John M. Bcalt, Jr.

ÜFRNOTn W«1MMS6 Wit MS

lui Wilson și
Gisvold de

CHIMIE MEDICINALA SI FARMACEUTICA ORGANICA

EDIȚIA A XI-A

lui Wilson și
Gisvold de

MEDICINALE ORGANICE ȘI CHIMIE FARMACEUTICĂ

EDIȚIA A XI-A

Editat de

John H. Block, Ph.D., R.Ph.
Profesor de Chimie Medicinală
Departamentul de Științe Farmaceutice
Colegiul de Farmacie
Universitatea de Stat din Oregon
Corvallis. Oregon

John M. Beale, Jr., Ph.D.
Profesor asociat de Chimie Medicinală și
Director de Științe Farmaceutice
Colegiul de Farmacie St. Louis
St. Louis, Missouri

Un LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS
O companie Wolters Kluwer
Philadelphia • Baltimore • New York • Londra
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Editor: David B. Troy
Editor de îngrășământ: Matthew J. Hauber
Director de marketing: Samantha S. Smith

Editor producție: Bill Cady
Designer: Doug Smock *Compozitor:* Maryland Composition *Printer:* Lumea Quebecor

Drepturi de autor Ï [1] 2 (XM Lippincott Williams & Wilkins

351 West Camden Street Baltimore. MD 21201

530 Walnut Street Philadelphia. PA 19106

Toate drepturile rezervate. Cartea Titis este protejată de drepturi de autor. Nicio parte a acestei cărți nu poate fi reprodusă sub nicio formă sau prin orice mijloc, inclusiv prin fotocopiere, sau utilizată de orice sistem de stocare și recuperare a informațiilor fără permisiunea scrisă a proprietarului drepturilor de autor.

Editorul nu este responsabil (ca o chestiune de răspundere pentru produs, neglijență sau în alt mod) pentru nicio vătămare rezultată din orice material conținut aici. Această publicație conține informații referitoare la principiile generale ale îngrijirii medicale care nu trebuie interpretate ca instrucțiuni specifice pentru fiecare pacient. Informațiile despre produse ale producătorilor și prospectele de ambalaj ar trebui să fie revizuite pentru informații actuale, inclusiv contraindicații, doze și precauții.

Tipărit în Statele Unite ale Americii

prima editie. 1949 Ediția a doua. 1954 Ediția a treia. 1956 Ediția a patra. 1962 a cincea ediție. 1966 Ediția a șasea. 1971 Ediția a șaptea. 1977 Ediția a opta. 1982 Ediția a IX-a. 1991 Ediția a zecea. 1998

Biblioteca Congresului Catalogîng-ln-PubUcation Data

Manualul lui Wilson și Gisvold de chimie organică medicinală și farmaceutică.— 11th cd. / editat de John H. Block. John M. Beale Jr.
p.; cm.
Include referințe bibliografice și index.
ISBN O-78I7-348I-9

I. Chimie farmaceutică. 2. Chimie. Organic. I. Titlu: Manual de chimie organică medicinală și farmaceutică. II. Wilson. Charles Owens. 1911-2002 ID. Gisvold. Ole.
1904- IV. Bloc. John HV Beale. John Marlowe.
(DNLM: l. Chimie. Farmaceutică. 2. Chimie. Organic. QV 744 W754 2004) RS403. T43 2004
615'19—dc2I

2003048849

Editorii au făcut toate eforturile pentru a urmări deținătorii drepturilor de autor pentru materialul împrumutat. Dacă din neatenție au trecut cu vederea vreunul. vor fi bucuroşi să facă aranjamentele necesare cu prima ocazie.

Pentru a achiziționa copii suplimentare ale acestei cărți, sunați departamentul nostru de asistență pentru clienți la (800) 638-3030 sau comenzi prin fax la (301) 824-7390. Clienții internaționali trebuie să sune (301) 714-2324.

Vizitați Lippincott Williams & Wilkins pe Internet: http://www.LWW.com» **Reprezentanții serviciului pentru clienți Lippincott Williams & Wilkins sunt disponibili între orele 8:30 și 18:00. EST.**

05 06 07 23456789 10

A unsprezecea ediție a **Manualului de chimie farmaceutică organică și medicinală a lui Wilson und Gisvold** ***este dedicată memoriei lui Jaime N. Delgado și Charles O. Wilson***

Jaime N. Delgado 1932-2001

Profesorul Jaime N. Delgado a fost coeditor pentru ediţiile a noua şi a zecea şi a continuat în acest rol înainte de moartea sa, pe 5 octombrie 2001. Dr. Delgado a studiat cu Ole Gisvold, unul dintre cei doi editori fondatori ai acestui manual, şi s-a dedicat menţinerii standardelor de excelenţă stabilite de Gisvold Charles Wilson şi colegiul său. Îi plăcea să le transmită studenţilor chimie medicinală, iar acest manual a fost un ajutor puternic pentru el.

Absolvent al Universităţii din Texas al Austin şi al Universităţii din Minnesota. Jaime Delgado şi-a început cariera didactică ca profesor asistent la Colegiul de Farmacie al Universităţii din Texas în 1959. A urcat în rândurile academice pentru a deveni profesor şi şef al Diviziei de Chimie Medicinală şi lider în cercetare şi educaţie postuniversitară. El a construit, în esenţă, atât programul de absolvire, cât şi Divizia de la zero, iar publicarea sa de lucrări de cercetare şi academice a adus recunoaşterea naţională a departamentului.

Deşi Jaime Delgado a devenit cunoscut pentru cercetarea şi bursa sa, prima sa dragoste şi cea mai mare moştenire a sa au fost în predarea şi consilierea studenţilor de licenţă şi absolvenţi. Universitatea din Texas din Austin i-a acordat cinci premii majore pentru predare şi l-a recunoscut de două ori drept unul dintre „cei mai buni" profesori ai săi. În 1997. a fost ales la Academia Distinguished Teachers din universitate şi a fost onorat ca Distinguished Teaching Professor, titlu academic permanent. Fostul decan James Doluisio a descris stilul de predare al Dr. Delgado ca fiind „deţinând sala de clasă" datorită cunoştinţelor, abilităţilor de comunicare şi convingerii profunde că farmacia este o profesie bazată pe ştiinţă. Entuziasmul şi utilizarea extemporanee a tablei erau legendare. Pe lângă contribuţiile sale la leşierea la Universitatea din Texas. Dr. Delgado a călătorit mult în Mexic şi America de Sud pentru a prezenta prelegeri despre educaţia farmaceutică.

Primele contribuţii ale lui Jaime Delgado la *Manualul de chimie organică, medicinală şi farmaceutică* au fost făcute ca autor de capitol în ediţiile a şaptea şi a opta. O mare parte din materialul pe care l-a prezentat provine din notele sale de curs. Deşi era mândru de aceste contribuţii, care au fost extinse în ediţiile a IX-a şi a X-a, el a considerat rolul său de coeditor în ultimele ediţii unul dintre punctele marcante ale carierei sale distinse. Jaime a fost un adevărat gentleman şi o plăcere să-l avem ca colaborator. El va fi foarte dor de editori, autori şi personalul profesionist al *manualului.*

William A. Reniers

Charles O. Wilson 1911-2002

Os capitolele Tor ediţia a unsprezecea erau trimise editorului. Am fost anunțat că colegul și prietenul meu. Charles Wilson, murise la scurt timp după Crăciun. El a fost un produs al Pacificului de Nord-Vest și a primit toate diplomele sale de la Universitatea din Washington. Primul său loc de muncă de predator a fost la școala de farmacie acum întreruptă de la Universitatea George Washington și apoi s-a mutat la Universitatea din Minnesota. Charles, împreună cu alte facultăți de chimie medicinală de la Universitatea din Minnesota, au văzut nevoia unor manuale care să prezinte chimia medicinală modernă. În 1949. el și profesorul Ole Gisvold au editat *Chimie organică în farmacie,* care a devenit prima ediție a *Manualului de chimie medicinală și farmaceutică.* Continuând în această tradiție. Charles și profesorul Taito Soine și-au asumat paternitatea lui *Roger's Anorganic Pharmaceutical Chemistry,* care a inclus opt ediții înainte de întreruperea sa. in sfarsit. Charles și profesorul Tony Jones au început seria *American Drug Index* . Charles și-a continuat activitățile de publicare după ce s-a mutat la Universitatea din Texas și apoi și-a asumat funcția de decan al Școlii de Farmacie a Universității de Stat din Oregon, unde a supravegheat o extindere majoră a facultății și a fabricii sale fizice.

Deși un chimist medicinal. Charles a dedicat mult timp profesiei de farmacie alese, studenților și comunității. Charles a fost un membru activ al Asociației Farmaceutice Americane, precum și al asociațiilor de farmacii din fiecare stat în care a locuit. În plus, a fost farmacist înregistrat în fiecare stat în care a predat: Washington. Minnesota, Texas. Oregon și Districtul Columbia. Charles a prezidat comitete și secțiuni naționale ale Asociației Farmaceutice Americane și ale Asociației Americane a Colegiilor de Farmacie. Legat de acestea, loialitatea sa față de studenți a inclus organizarea de filiale studențești ale Asociației Farmaceutice Americane de la Universitatea George Washington, Universitatea din Minnesota și Universitatea din Texas. El a fost implicat activ în programul local de sânge al Crucii Roșii Americane și a fost lider în dezvoltarea colectărilor de sânge centrate pe studenți de mare succes la Universitatea Oregon Slate. În 1960, Charles și soția sa. Vaughn, a ajutat la lansarea AFS (American Field Service) în Corvallis, un program internațional de schimb de liceu. S-a oferit voluntar pentru Meals on Wheels timp de peste 30 de ani după pensionare.

Cu siguranță ne este dor de acest domn bun și lider al educației în farmacie și al profesiei de farmacist.

John H. Block

PREFAŢĂ

De aproape șase decenii. ***Manualul lui Wilson și Gisvold de chimie organică medicinală și farmaceutică*** a fost un standard în literatura de chimie medicinală. Generații de studenți și profesori au depins de acest manual nu numai pentru cursurile de licență în chimie medicinală, ci și ca supliment pentru studiile postuniversitare. Mai mult, studenții din alte științe ale sănătății au găsit anumite capitole utile la un tei sau altul. Actualii editori și autori au lucrat la a unsprezecea ediție cu scopul de a continua tradiția unui manual modern pentru studenții de licență și, de asemenea, pentru studenții absolvenți care au nevoie de o revizuire generală a chimiei medicinale. Deoarece capitolele includ un amestec de principii chimice și farmacologice necesare pentru înțelegerea relațiilor structură-activitate și a mecanismelor moleculare ale acțiunii medicamentelor, cartea ar trebui să fie utilă în susținerea cursurilor de chimie medicinală și în completarea cursurilor de farmacologie.

Scopul nostru este ca ediția a unsprezecea să calce pe urmele celei de-a zecea ediții și să reflecte schimbările dinamice care au loc în chimia medicinală. Recunoscând că căutarea de noi medicamente implică atât sinteza, cât și screening-ul unui număr mare de compuși, există un nou capitol despre chimia combinatorie care include o discuție despre modul în care procesul este automatizat. Puterea calculatoarelor mainframe este acum pe biroul chimistului medicinal. Un nou capitol descrie tehnici de modelare moleculară și chimie computațională. Cu un procent semnificativ din populația generală care achiziționează medicamente alternative, există un nou capitol despre medicamentele pe bază de plante care descrie conținutul chimic al multor dintre aceste produse.

Ediția anterioară a avut noi capitole despre latcțiarea medicamentelor și prodroguri, substanțe biologice imunizante. agenți imagistici de diagnostic și biotehnologie. Extinderea capitolelor de la cea de-a zecea ediție include capitolul antiviral care conține cele mai noi medicamente care au schimbat modul în care este tratat HIV. Progresul dramatic în aplicarea biologiei moleculare la producerea de agenți farmaceutici a produs molecule atât de importante precum insulinele umane modificate, factorii de stimulare a coloniilor de granulocite, eritropoietinele și interferonii, toți produse din clonare și. uneori, gene umane modificate. Capitolul despre biotehnologie descrie aceste aplicații interesante. Progresele recente în înțelegerea sistemului imunitar la nivel molecular au condus la noi agenți care suprimă sau modifică răspunsul imun, producând noi tratamente pentru bolile autoimune, inclusiv artrita reumatoidă, boala Crohn și scleroza multiplă. Tehnicile de inginerie genetică permit acum prepararea de antigene de suprafață pure ca vaccinuri, eliminând în același timp organismele patogene din care sunt derivate.

Editorii salută noilor colaboratori la cea de-a unsprezecea ediție: Doug Henry, Phillip Bowen, Stephen J. Cutler, T. Kent Walsh, Philip Proteau și Michael J. Deimling. Editorii mulțumesc tuturor autorilor care au cooperat la pregătirea ediției actuale. În mod colectiv, autorii reprezintă mulți ani de experiență de predare și cercetare în chimia medicinală. Capitolele lor includ rezumate ale tendințelor actuale de cercetare care conduc cititorul la literatura originală. Documentația și referințele continuă să fie o caracteristică importantă a cărții.

Continuăm să fim datori profesorilor Charles O. Wilson și Ole Gisvold. inițiatorii cărții și editorii a cinci ediții. Profesorul Robert Doergc. care s-au alăturat profesorilor Wilson și Gisvold pentru edițiile a șasea și a șaptea și au editat de unul singur ediția a opta și profesorii Jaime Delgado și William Rcmcrs, care au editat edițiile a noua și a zecea. Ei și autorii au contribuit în mod semnificativ la educația a nenumărați farmaciști, chimiști medicinali și alți oameni de știință din domeniul farmaceutic.

John H. Block

John M. Beale, Jr.

1	1949	Wilson și Gisvold *(Chimie organică în farmacie}*	6-a 7-a	1971 1977	Wilson. Gisvold. și Doerge Wilson, Gisvold. și Doergc
al 2-lea	1954	Wilson și Gisvold	al 8-	1982	Doergc
al 3-lea	1956	Wilson	al 9-	1991	Delgado și Rcmcrs
4-a 5-a	1962 1966	Wilson și Gisvold Wilson	al 10-lea	1998	Delgado și Remers

»si CONTRIBUTORI

JOHN M. BEALE, JR., PH.D.
Profesor asociat de Medicina
Chimie și Director de Științe Farmaceutice
Colegiul de Farmacie St. Louis
St. Louis. Missouri

JOHN H. BLOCK, PH.D., R.PH.
profesor de chimie medicinală
Departamentul de Farmaceutică
Științe
Facultatea de Farmacie
Universitatea de Stat din Oregon
Corvallis. Oregon

J. PHILLIP BOWEN, PH.D.
profesor de chimie și
Director. Centrul pentru Biomoleculare
Structură și dinamică
Clădirea Chimiei Computaționale
Strada Cedarului
Universitatea din Georgia
Atena. Georgia

C. RANDALL CLARK, PH.D.
profesor de chimie medicinală
Departamentul de Științe Farmaceutice
Scoala de Farmacie
Universitatea Auburn
Castaniu. Alabama

PH.D. GEORGE H. COCOLAS
Profesor de chimie medicinală și decan
asociat
Scoala de Farmacie
Universitatea din Carolina de Nord la
Dealul Capelei
Dealul Capelei. Carolina de Nord

PH.D. HORACE G. CUTLER
Profesor principal de cercetare
Director al Produselor Naturale
Grupul de descoperire
Școala de Farmacie de Sud
Universitatea Mercer
Atlanta. Georgia

STEPHEN J. CUTLER, PH.D.
profesor de chimie medicinală
Scoala de Farmacie Universitatea Mercer din
Atlanta, Georgia

MICHAEL J. DEIMLING, R.PH., PH.D.
Profesor de Farmacologie și Catedră
Departamentul de Farmaceutică
Științe
Scoala de Farmacie
Universitatea de Stat din Southwestern
Oklahoma
Weatherford. Oklahoma

JACK DERUITER, PH.D.
Profesor de Chimie Medicinală Departamentul
de Științe Farmaceutice Facultatea de
Farmacie
Universitatea Auburn Auhurn. Alabama

JACK N. HALL, MS, R.PH., BCNP
Lector clinic
Departamentul de Radiologie/Medicina
Nucleară
Facultatea de Medicină. Universitatea din
Arizona
Centrul de Științe ale Sănătății de la
Universitatea din Arizona
Tucson. Arizona

DOUGLAS R. HENRY
Consultant Scientist MDL Information
Systems. Inc. San Leandro, California

THOMAS J. HOLMES, JR., PH.D.
Profesor asociat
Scoala de Farmacie
Universitatea Campbell Buies Creek, Carolina
de Nord

TIM B. HUNTER, MD
Vicepreședinte și profesor Departamentul de
Radiologie Universitatea din Arizona Tucson,
Arizona

EUGENE I. ISAACSON, PH.D.
Profesor emerit de Medicina
Chimie
Departamentul de Științe Farmaceutice
Colegiul de Farmacie Universitatea de Stat din
Idaho Pocatello. Idaho

RODNEY L. JOHNSON, PH.D.
profesor de chimie medicinală
Departamentul de Medicina
Chimie
Universitatea din Minnesota Minneapolis.
Minnesota

Dr. DANIEL A. KOECHEL
Profesor emerit—Farmacologie
Departamentul de Farmacologie
Colegiul Medical din Ohio Toledo. Ohio

GUSTAVO R. ORTEGA, R.PH., PH.D.
profesor de chimie medicinală
Departamentul de Farmaceutică
Științe
Scoala de Farmacie
Universitatea de Stat din Southwestern
Oklahoma
Weatherford. Oklahoma

PHILIP J. PROTEAU, PH.D.
Profesor asociat de Medicina
Chimie
Facultatea de Farmacie
Universitatea de Stat din Oregon
Corvallis, Oregon

WILLIAM A. REMERS, PH.D.
profesor emerit
Universitatea de farmacologie și toxicologie
din Arizona
Tucson. Arizona

THOMAS N. RILEY, PH.D.
profesor de chimie medicinală
Departamentul de Științe Farmaceutice
Scoala de Farmacie
Universitatea Auburn
Castaniu. Alabama

FORREST T. SMITH, PH.D.
Profesor asociat
Departamentul de Științe Farmaceutice
Scoala de Farmacie
Universitatea Auburn
Castaniu. Alabama

GARETH THOMAS, PH.D.
Lector principal asociat
Școala de Farmacie și
Științe Biomedicale
Universitatea din Portsmouth
Portsmouth, Anglia

T. KENT WALSH, DO
Director
Programul de Medicină Nucleară
Sistemul de îngrijire a sănătății din Arizona de
Sud
Tucson, Arizona

ROBERT E. WILLETTI PH.D.
Președinte
Duo Research. Inc.
Denver. Colorado

CUPRINS

Prefață vii
Colaboratori ix

CHAPTER 1
Introducere 1
John H. Block și John M. Beale, Jr.

CHAPTER 2
Proprietăți fizico-chimice în raport cu Acțiunea biologică 3
John H. Prezentare generală a blocului 3
Distribuția medicamentelor 3
Proprietăți acido-bazice 9
Predicția statistică a activității farmacologice . 17
Chimie combinatorie 26
Modelare moleculară (proiectare de medicamente asistată de computer) 27
Pagini Web selectate 41

CHAPTER 3
Chimie combinatorie 43
Serpente R. Henry
Cum a început: peptide și alte structuri liniare 43
Molecule asemănătoare medicamentelor 46
Suporturi și legături 48
Chimie combinatorie fază soluție 49
Strategii de punere în comun 50
Detectare, purificare și analiză 51
Codificarea bibliotecilor combinatorii 52
Screening cu randament ridicat (HTS) 53
Screening virtual (în silicon) 54
Diversitatea chimică și proiectarea bibliotecii 55
Bilanțul privind chimia combinatorie: a funcționat? 58
Resurse pentru chimia combinatorie 60
Terminologia chimiei combinatorii 60

CHAPTER 4
Modificări metabolice ale medicamentelor și înrudite Compuși organici 65
Slephen J. Curler și John H. Block Pathways Generale of Drug Metabolism 65
Locurile de biotransformare a medicamentelor 66
Rolul monooxigenazelor citocromului P-450 în biotransformările oxidative 67
Reacții oxidative 69
Reacții reductive 103
Reacții hidrolitice 109
Faza II sau reacții de conjugare 111
Factori care afectează metabolismul medicamentelor 126

CHAPTER 5
Prodroguri și latentație de droguri 142
Istoria ..... *Forrest T. Smith și C. Randall Clark* 142
Concepte de bază 142
Promedicamente ale grupurilor funcționale 144
Promedicamente bioprecursoare 152
Sisteme de livrare a produselor chimice 155

CHAPTER 6
Biotehnologie și descoperire de medicamente 160
John M. Beale. Jr.
Biotehnologie O privire de ansamblu 160
Biotehnologie și îngrijire farmaceutică ... 160
Literatura de biotehnologie 160
Biotehnologie și dezvoltare de noi medicamente 160
Biotehnologia ADN-ului recombinant (rADN). . 162
Unele tipuri de clonare 166
Exprimarea ADN-ului clonat 167
Manipularea informațiilor despre secvența ADN. . 168
Noi ținte biologice pentru dezvoltarea medicamentelor. . 169
Strategii noi de depistare a medicamentelor 170
Procesarea proteinei recombinante 172
Farmaceutica ADN-ului recombinant (rADN) - agenți produși 173
Livrarea și farmacocinetica produselor biotehnologice 175
Produse medicamentoase recombinate 175
Interleukinii 182
Enzimele 183
Vaccinuri 186
Prepararea anticorpilor 187
Genomica 191
Tehnologia antisens 193
Terapia genică 194
Postfața 194

CHAPTER 7
Imunobiologice 197
John M. Beale. Jr.
Celulele sistemului imunitar 197
Imunitate 200
Dobândirea imunității 206

CHAPTER 8
Agenți antiinfecțioși 217

John M. Beate. Jr.

Evaluarea eficacității unui sterilizant. . .. 219
Alcooli și compuși înrudiți 219
Fenolii și derivații lor 221
Agenți oxidanți 223
Compuși cu conținut de halogen 223
Surfactanți cationici 224
Coloranți 226
Compuși de mercur (Mercuriali) 228
Conservanți 228
Agenți antifungici 230
Agenți antibacterieni sintetici 247
Agenți antiprotozoari 259
Antihelmintice 264
Agenți antiscabiosi și antipediculari 268
Sulfonamide antibacteriene 268
Inhibitori de dihidrofolat reductazei 279
Sulfone 279

CHAPTER 9
Antimalaricele 282

John H. Bloc k

Stimularea cercetării antimalarice prin război 283
Terapia medicamentoasă 285
Alcaloizi Cinchona 286

CHAPTER 10
Antibiotice antibacteriene 299

John M. Beale. Jr.

Context istoric 299
Starea curentă 299
Productie comerciala 300
Spectrul de activitate 300
Mecanisme de acțiune 300
Clasificarea chimică 301
Rezistența microbiană 301
Antibiotice p-lactamic 301
Penicilinele 302
Inhibitori p-lactamazei 314
Cefalosporine 318
Monobactams 334
Aminoglicozide 334
Tetracicline 341
Macrolide 349
Lincomicine 353
Polipeptidele 355
Antibiotice neclasificate 360

CHAPTER 11
Agenți antivirali 367

John M. Beale. Jr. Clasificarea Virușilor 367

Ținte pentru prevenirea virusului
Infecții – chimioprofilaxie 367
Procesul infecțios pentru un virus 370
Antimetaboliți nucleozidici 375
Agenți mai noi pentru tratamentul infecției cu HIV 382

CHAPTER 12
Agenți antineoplazici 390

William A. Reiners

Proprietățile celulelor
tumorale 390
Agenți de alchilare 394
Antimetaboliți 402
Antibiotice 414
Produse vegetale 424
Compuși diverși 428
Hormoni 433
Inhibitori de transducție a semnalului 438
Imunoterapia 440
Anticorpi monoclonali 442
Agenți radioterapeutici. 444
Agenți citoprotectori 445
Viitorii agenți antineoplazici 446
Evoluții viitoare potențiale 448

CHAPTER 13
Agenți pentru imagistica de diagnostic 454

Tim B. Hanter. T. Kent Walsh. Jack N. Hall Introducere în radiații . 454
Caracteristicile decaderii 456
Efectele biologice ale radiațiilor 457
Radionuclizi si Radiofarmaceutice pt
Imagistica organelor 458
Producția de radionuclizi 461
Radiochimia tehnețiului 463
Radiochimia fluorului 468
Radiochimia galiului 468
Radiochimia iodului 468
Radiochimia indiului 469
Radiochimia taliului 472
Xenon Radiochimie 472
Agenți de contrast radiologici 472
Compuși paramagnetici 475
Agenți de contrast cu ultrasunete 477
Proceduri radiologice 478

CHAPTER 14
Depresive ale sistemului nervos central 485

Eugene I. Isaacson Anestezice Generală 485
Anxiolitic. Agenți sedative și hipnotice 488
Antipsihotice 496
Medicamente anticonvulsivante sau antiepileptice 503

CHAPTER 15
Stimulante ale sistemului nervos central 510

Eugene I. Isaacson

Analeptics 510
Metilxantine 511
Agenți simpatomimetici centrali (psihomotor
Stimulante) 512
Antidepresive 514
Diverse medicamente care acționează asupra SNC 520

CHAPTER 16
Agenți adrenergici 524

Neurotransmițători
adrenergici ..... *Rmlney L Johnson* 524
Receptorii adrenergici 527
Medicamente care afectează neurotransmisia adrenergică. . 528
Agenți simpatomimetici 530
Antagoniști ai receptorilor adrenergici 539

CHAPTER 17
Medicamente colinergice și agenți înrudiți .. . 548
Receptorii colinergici .... *George IL Cocolas și Stephen J. Culler* 548
Neurochimie colinergică 553
Agoniști colinergici 553
Antagoniști ai receptorilor colinergici 558
Agenți de blocare colinergică 572
Agenți de blocare postganglionare parasimpatici. 573
Alcaloizi și analogi solanacei 574
Agenți de blocare colinergici sintetici 579
Agenți de blocare a ganglionilor 586
Agenți de blocare neuromusculară 589

CHAPTER 18
Diuretice 596
Daniel A. Koeehe!
Anatomia și fiziologia nefronului 596
Funcția 596
Introducere în diuretice 601
Locul 1 Diuretice: inhibitori ai anhidrazei carbonice. . 603
Sediul 3 Diuretice: tiazide și diuretice asemănătoare tiazidei . 605
Locul 2 Diuretice. Diuretice de tavan înalt sau de ansă. . . 610
Locul 4 Diuretice: Diuretice care economisesc potasiu. . . 616
Diuretice diverse 618
Evoluții emergente în utilizarea diureticelor pentru a trata hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă congestivă 618
Rezumatul 619
Preparate diuretice 619

CHAPTER 19
Agenți cardiovasculari 622
Stephen J. Cutler și George H. Cocolas Agenți și vasodilatatoare antianginoase 622
Medicamente antiaritmice 634
Agenți antihipertensivi 642
Agenți antihiperlipidemici 657
Anticoagulante 663
Agenți hipoglicemici sintetici 668
Hormoni tiroidieni 673
Medicamente antitiroidiene 673

CHAPTER 20
Agenți anestezici locali 676
Dezvoltarea istorică a .... *lui Gareth Thonms* 676
Sistemul nervos 679
Mecanismul de acțiune 685
Administratie 687
Factori care influențează eficacitatea acțiunii anestezice 687
Rata de debut și durata anesteziei . . . 688
Acțiune farmacologică secundară 689
Structura Acțiunea 690

CHAPTER 21
Histamina și agenți antihistaminici 696
Timinas N. Riley și Jack DeRuiter Histamina 696
Ciclul de viață al histaminei 696
Antagoniști Histaminei (Agenți antihistaminici) 700
Inhibarea eliberării histaminei stabilizatorilor mastocitelor 715
Evoluții recente ale antihistaminice: Antihistaminicele cu „ acțiune dublă" 717
histamina H , Antagoniști 718
Liganzii receptorului .... H3 de histamina 727

CAPITOLUL 22
Agenți analgezici 731
Robert E. Willette
Durere 731
Morfina și compuși înrudiți 732
Agenți .... antitusivi 752
Analgezice antiinflamatorii 753

CAPITOLUL 23
Steroizi și compuși înrudiți terapeutic 767
Philip J. Proteau
Nomenclatura steroizilor. Stereochimia și numerotarea 767
Biosinteza steroizilor 768
Proprietățile chimice și fizice ale steroizilor. 770
Modificări pentru modificarea proprietăților farmacocinetice ale steroizilor 770
Receptorii hormonali steroizi 770
GnRH și gonadotropine 773
Hormoni sexuali 775
Agenți contraceptivi chimici 789
Androgeni 797
Hormonii cortexului suprarenal 803

CAPITOLUL 24
Prostaglandine, leucotriene și altele Eicosanoide 818
Thomas J. Holmes. Jr.
Istoria descoperirii 818
Biosinteza eicosanoidului 818
Acțiunea medicamentului mediată de eicosanoizi 822
Inhibitori COX-2 822
Proiectarea medicamentelor eicosanoide 823
Dezvoltarea produselor derivate din prostaciclină. 823
Receptorii eicosanoizi 825
Eicosanoizi aprobați pentru uz clinic uman. 827
Prostaglandine pentru uz oftalmic 828
Utilizări veterinare ale prostanoizilor 828
Eicosanoizi în dezvoltarea clinică pentru tratamentul uman 829

CAPITOLUL 25
Proteine, enzime și hormoni peptidici 830
Stephen J. Culler și Horace G. Cutler
Hidrolizați de proteine 830
Soluții de aminoacizi 830
Proteine și compuși asemănători proteinelor 831
Enzimele 835
Hormoni 840
Proteinele din sânge 857
Impactul biotehnologiei asupra dezvoltării

și producția comercială de proteine și
Peptide ca produse farmaceutice 858
Produse farmaceutice derivate din siotehnologie . . 860

CHAPTER 26

Vitamine și compuși înrudiți 866

Gustavo R. Ortega. Michael J. Deimling, anti Jaime N. Delgado

Vitamine liposolubile 867
Vitamine solubile în apă 885
Considerații diverse 900

CHAPTER 27

O introducere în medicina Chimia ierburilor 904

Ioan M. Reale. Jr.

Ce este o plantă? 905
Puritatea plantelor și standardizarea 905
O plantă este un medicament 905
Tipuri de ierburi 906

CHAPTER 28

Chimie computațională și computer-Proiectare asistată de medicamente 919

J. Phillip Rmven

Grafică pe computer și vizualizare moleculară. . 920
Prezentare generală a chimiei computaționale 922
Metodele câmpului de forță 923
Optimizarea geometriei 929
Căutarea conformațională 930
Simulări de dinamică moleculară 933
Mecanica cuantică 935
Structure-Based Drug Design and Pharmacophore Percepția 939
ADME predictiv 944

Apendice

Log P, Log D și pK a calculat 948

Index 957

CAPITOL

Introducere

JOHN H BLOCK ȘI JOHN M. BEALE, JR.

Disciplina chimiei medicinale este orientată spre descoperirea și dezvoltarea de noi agenți pentru tratarea bolilor. Cea mai mare parte a acestei activități este direcționată către noi compuși organici naturali sintetici. Compușii organici continuă să fie importanți în terapie, de ex. oligoelemente în terapia nutrițională . antiacide și radiofarmaceutice, dar mnlecule organice cu activități farmacologice din ce în ce mai specifice și: în mod clar dominante. Dezvoltarea compușilor organici a crescut peste metodele tradiționale de sinteză. Acum include noul domeniu interesant al biotehnologiei folosind biochimia celulelor pentru a sintetiza noi compuși. Tehnicile care variază de la ADN recombinant și mutageneza direcționată pe situs până la fuziunea liniilor celulare au dezvoltat în mare măsură posibilitățile pentru noi entități care tratează boala. Farmacistul eliberează acum insuline umane modificate care oferă programe de dozare mai convenabile, factori de stimulare celulară care au schimbat regimurile de dozare pentru chimiterapie. anticorpi monoclonali umanizați care vizează țesuturi specifice și reccptnr fuzionați care interceptează citokinele generate de celulele imune.

Acest cârlig tratează multe aspecte ale medicamentelor organice: cum sunt descoperite, cum acționează și cum s-au dezvoltat în agenți clinici. Procesul de stabilire a unui nou produs farmaceutic este extrem de complex și implică talentele penpie dintr-o varietate de discipline, inclusiv chimie, biochimie, binlogie moleculară. fiziologie, farmacologie. farmaceutice și medicină. Chimie medicinală, ea însăși. este preocupat în principal de aspectele organice, analitice și biochimice ale acestui proces, dar chimistul trebuie să interacționeze productiv cu cei din alte discipline. Astfel, chimia medicinală ocupă o poziție strategică la interfața dintre chimie și binlogie.

Pentru a putea înțelege principiile chimiei medicinale, este necesar să se ia în considerare proprietățile fizico-chimice utilizate pentru a descoperi noi compuși activi farmacologic și mecanismele lor de acțiune, tabolismul medicamentului incluzând activitățile biologice ale metaboliților . importanța stereochimiei în proiectarea medicamentelor și metodele utilizate pentru a determina ce „spațiu" ocupă un medicament. Toate principiile discutate în această carte se bazează pe chimia organică fundamentală, chimia fizică . și biochimie.

Cele mai timpurii descoperiri de medicamente au fost făcute prin - prelevarea aleatorie de probe din plante superioare. Unele dintre aceste prelevări, deși au fost bazate pe dovezi anecdnte, au condus la utilizarea unor astfel de medicamente brute din plante precum opiu, belladona și efedrina, care au fost importante de-a lungul secolelor. Odată cu desfacerea accidentală a penicilinei a venit și screening-ul microorganismelor și numărul mare de antibiotice din surse bacteriene și fungice. Multe dintre aceste antibiotice au oferit structura prototipică pe care chimistul medicinal a modificat-o pentru a obține anti-
medicamente bacteriene cu profil terapeutic mai bun. Odată cu modificările aduse legislației federale care reduc cerințele de eficacitate pentru „nutriceutice". publicul folosește din ce în ce mai mult așa-numitele medicamente netradiționale sau alternative care sunt vândute la ghișeu, multe în afara canalelor tradiționale de distribuție a farmaciilor. Este important ca farmacistul și publicul să înțeleagă rigoarea care este necesară pentru ca produsele cu prescriptie medicală și aprobate de FDA să fie aprobate în raport cu produsele netradiționale. De asemenea, este important ca toți oamenii din domeniul sănătății și publicul să realizeze că, indiferent dacă aceste produse netradiționale sunt eficiente așa cum se susțin sau nu, multe dintre medicamentele alternative conțin agenți farmacologic activi care pot potența sau interfera cu terapia prescrisă de medic.

Sute de mii de noi substanțe chimice organice sunt pregătite anual în întreaga lume, iar multe dintre ele sunt introduse în ecranele farmacologice pentru a determina dacă au activitate biologică utilă. Acest proces de screening rannm a fost considerat ineficient, dar a dus la identificarea de noi grupuri de plumb în care structurile au fost optimizate pentru a produce agenți clinici. Câteodată. un lead se dezvoltă prin observarea atentă a comportamentului farmacologic al unui medicament existent. Descoperirea că amanta dine protejează și tratează gripa A precoce a venit dintr-un - screening general pentru agenți antivirali. Utilizarea amantadinei în instituțiile de îngrijire pe termen lung a arătat că ar putea fi utilizată și pentru tratarea tulburărilor parkinsoniene. Recent, sistemele automate de screening cu randament ridicat care utilizează sisteme de cultură celulară cu teste enzimatice legate și molecule de receptor derivate din clonarea genelor au crescut foarte mult eficiența screening-ului aleatoriu. Acum este practic să se verifice biblioteci enorme de peptide și acizi nucleici obținuți prin proceduri chimice combinate.

Designul rațional, abordarea opusă a screening-ului de mare volum, este de asemenea înfloritoare. Progrese semnificative în cristalografia cu raze X și rezonanța magnetică nucleară au făcut posibilă obținerea unor reprezentări detaliate ale enzimelor și alți receptori de medicamente. Tehnicile de grafică moleculară și chimie computațională au furnizat structuri chimice noi care au condus la noi medicamente cu activități medicinale puternice. Dezvoltarea inhibitorilor de protează HIV și a inhibitorilor enzimei de conversie a angintensinei (ACE) a venit din înțelegerea geometriei și a caracterului chimic al situsului activ al enzimei respective. Chiar dacă structura receptorului nu este cunoscută în detaliu, abordările raționale bazate pe proprietățile fizico-chimice ale compușilor de plumb pot oferi noi medicamente. De exemplu, dezvoltarea cimeti dine ca medicament antinuclear a implicat un studiu atent al modificărilor antagonismului receptorilor de histamină $H2_{induse}$ de variarea proprietăților fizice ale structurilor pe baza
histamina. Pentru explicarea și optimizarea activității biologice sunt utilizate metode statistice bazate pe corelarea proprietăților fizico-chimice cu potența biologică.

Pe măsură ce parcurgeți capitolele, gândiți-vă la ce problemă încearcă să rezolve chimistul medicinal. De ce au fost selectate anumite structuri? Ce modificări au fost făcute
produce o activitate mai concentrată sau reduce reacțiile adverse sau produce proprietăți farmaceutice mai bune? A fost proto moleculă tipic descoperită din ecrane aleatorii sau chimistul medicinal avea un concept structural al receptorului sau o înțelegere a procesului bolii care trebuie întrerupt ?

CAPITOLUL 2

Proprietăți fizico-chimice în relație cu acțiunea biologică

IOAN. BLOC

abordarea clasică – *să facem o schimbare asupra unui compus existent sau să sintetizăm o nouă structură și să vedem ce se întâmplă* – continuă să evolueze rapid ca abordare pentru rezolvarea unei probleme de proiectare a medicamentelor. Combinația dintre creșterea puterii și scăderea costului computerelor desktop a avut un impact major asupra rezolvării problemelor de proiectare a medicamentelor. În timp ce proiectarea medicamentelor se bazează din ce în ce mai mult pe tehnici chimice computaționale moderne . folosește, de asemenea, cunoștințe sofisticate despre mecanismele bolii și proprietățile receptorilor. O bună înțelegere a modului în care medicamentul este transportat în organism, distribuit în compartimentele corpului, modificat metabolic de ficat și alte organe și excretat de la pacient este necesară împreună cu caracteristicile structurale ale receptorului. Chimia acido-bazică este utilizată pentru a ajuta la formulare și biodistribuție. Atributele structurale și modelele de substituenți responsabile pentru activitatea farmacologică optimă pot fi adesea prezise prin tehnici statistice, cum ar fi analiza de regresie. Analiza conformațională computerizată permite chimistului medicinal să prezică forma tridimensională a medicamentului care este *văzută* de receptor. Odată cu izolarea și determinarea structurală a receptorilor specifici și disponibilitatea unui software de calculator care poate estima forma tridimensională a receptorului, este posibil să se proiecteze molecule care vor prezenta o potrivire optimă la receptor.

PREZENTARE GENERALĂ

Un drag este o moleculă chimică. După introducerea în organism, un medicament trebuie să treacă prin multe bariere, să supraviețuiască unor locuri alternative de atașare și depozitare și să evite distrugerea metabolică semnificativă înainte de a ajunge la locul de acțiune, de obicei un receptor pe sau într-o celulă (Fig. 2-1). La receptor, următorul echilibru (Rx. 2-1) se menține de obicei:

Drag + Receptor — Complex Drug-Receptor
eu
Răspunsul farmacologic

(Rx. 2-1)

Molecula ideală de medicament va prezenta caracteristici favorabile de legare la receptor, iar echilibrul va fi în dreapta. În același timp, este de așteptat ca medicamentul să se disocieze de receptor și să reintră în circulația sistemică pentru a fi excretat. Excepțiile majore includ agenții de alchilare utilizați în chimioterapia cancerului (vezi capitolul 12). câțiva inhibitori ai enzimei acetilcolinesterazei (cap

17), inhibitori suicidi ai monoaminoxidazei (vezi capitolul 14). și inhibitorii de aromatază 4-hidroxiandrostcncdionc și exemestan (vezi capitolul 23). Acești agenți farmacologici formează legături covalente cu receptorul, de obicei situsul activ al unei enzime. În aceste cazuri, celula trebuie să distrugă receptorul sau enzima, sau. în cazul agenților de alchilare, celula ar fi înlocuită, în mod ideal, cu o celulă normală. Cu alte cuvinte, utilizarea obișnuită a medicamentelor în tratamentul medical necesită ca efectul medicamentului să dureze o perioadă finită de timp. Apoi, dacă urmează să fie repetat, medicamentul va fi administrat din nou. Dacă pacientul nu tolerează bine medicamentul, este și mai important ca agentul să se disocieze de receptor și să fie excretat din organism.

DISTRIBUȚIE DE MEDICAMENT

Administrare orală

O examinare a *cursei cu obstacole* (Fig. 2-1) cu care se confruntă medicamentul va oferi o mai bună înțelegere a ceea ce este implicat în dezvoltarea unui produs fezabil din punct de vedere comercial. Să presupunem că medicamentul este administrat pe cale orală. Medicamentul trebuie să intre în soluție pentru a trece prin mucoasa gastrointestinală. Chiar și medicamentele administrate ca soluții adevărate pot să nu rămână în soluție, deoarece intră în stomacul acid și apoi trec în tractul intestinal alcalin. (Acest lucru este explicat în continuare în discuția despre chimia acido-bazică.) Capacitatea medicamentului de a se dizolva este guvernată de mai mulți factori, inclusiv de structura sa chimică . variația dimensiunii particulelor și a suprafeței particulelor, a naturii formei de cristal, a tipului de acoperire a tabletei și a tipului de matrice a tabletei. Prin variarea formei de dozare și a caracteristicilor fizice ale medicamentului, este posibil ca un medicament să se dizolve rapid sau lent, aceasta din urmă fiind situația pentru multe dintre produsele cu acțiune susținută. Un exemplu este fenitoina de sodiu administrată pe cale orală, cu care variația atât a formei cristaline, cât și a adjuvanților tabletei poate modifica semnificativ biodisponibilitatea acestui medicament utilizat pe scară largă în tratamentul epilepsiei.

Modificarea chimică este, de asemenea, utilizată într-o măsură limitată pentru a facilita atingerea țintei dorite a unui medicament (vezi Capitolul 5). Un exemplu este olsalazina, utilizată în tratamentul colitei ulcerative. Acest medicament este un dimer al mesalaminei active farmacologic (acid 5-aminosalicilic). Acesta din urmă nu este eficient pe cale orală deoarece este metabolizat în forme inactive

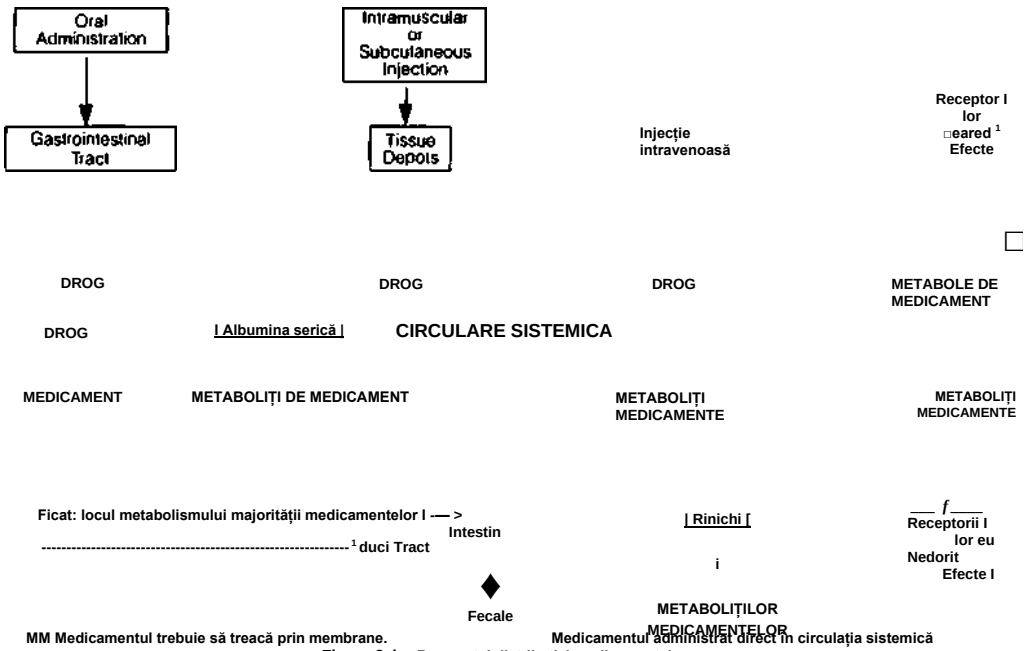
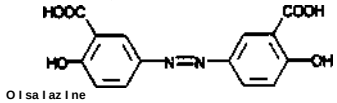
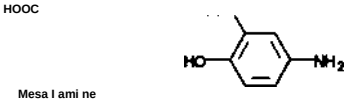


Figura 2-1 ■ Rezumatul distribuției medicamentelor.

înainte de a ajunge la colon. Forma dimerică trece printr-o porțiune semnificativă a tractului intestinal înainte de a fi scindată de bacteriile intestinale la doi echivalenți de mcsalamină.



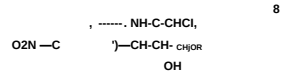
O I sa I az I ne



Mesa I ami ne

După cum este ilustrat de olsalazină. orice compus care trece prin tractul gastrointestinal va întâlni un număr mare și o varietate de enzime digestive și bacteriene, care, teoretic, pot degrada molecula medicamentului. În practică, o nouă entitate medicamentoasă aflată în investigație va fi probabil eliminată de la analiza ulterioară dacă nu poate supraviețui în tractul intestinal sau biodisponibilitatea sa orală este scăzută, necesitând doar forme de dozare parenterală. O excepție ar fi un medicament pentru care nu există o alternativă eficientă sau care este mai eficient decât produsele existente și poate fi administrat pe o cale alternativă, inclusiv parenterală, bucală sau transdermică.

În schimb, aceleași enzime digestive pot fi utilizate I? avantaj. Cloramfenicolul este suficient de solubil în apă I? mg/mL) să intre în contact cu receptorii gustativi și cu acesta; limba, producând o amărăciune negustătoare. Pentru a masca Ik gustul amar intens, fragmentul de acid palmitic este adăugat ca ester al alcoolului primar al cloramfenicolului. Acest lucru reduce solubilitatea în apă a medicamentului părinte (1,05 mg/mL) suficient pentru ca Iki să poată fi formulat ca o suspensie care trece peste receptorii Ik de gust amar de pe limbă. Odata in inlesli. tractului, legătura esterică este hidrolizată de esteri digestivi la antibioticul activ cloramfenicol și acidul palmitic al acidului gras alimentar comun.

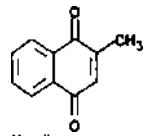


Cloramfenicol: R = H

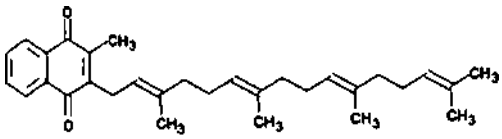
Palmitat de cloramfenicol: R = COICHjl^O,

Olsalazina și palmitatul de cloramfenicol sunt exemple de *promedicamente.* Majoritatea promedicamentelor sunt compuși care sunt inactivi în forma lor nativă, dar sunt ușor metabolizați la agentul actht. Olsalazina și palmitatul de cloramfenicol sunt plăcinte de examinare ale promedicamentelor care sunt scindate în compuși mai mici, din care este medicamentul activ. Altele sunt metabolice prctW' la forma activă. Un exemplu de acest tip de prodnic:

menadionă, o naftochinonă simplă care se transformă în ficat llie în fitonadionă (vitamina $K_{2,20(}$).

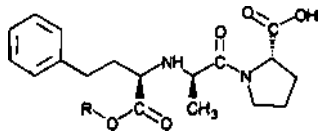


Memdlon«



Phytonadione (Vitamin $K_{2(20)}$)

Ocazional, abordarea promedicamentului este utilizată pentru a îmbunătăți absorbția unui medicament care este slab absorbit din tractul gastrointestinal. Enalapril este esterul etilic al acidului enala prilic , un inhibitor activ al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE). Esterul promedicamentului este mult mai ușor absorbit oral decât acidul carboxilic activ farmacologic.



Enalaprit: R $_{= C2H9}$

Acid Enalapr11 Ic: R = H

Cu excepția cazului în care medicamentul este destinat să acționeze local în tractul gastro-testinal, va trebui să treacă prin bariera mucoasei gastrointestinale în circulația venoasă pentru a ajunge la locul receptorului. Calea medicamentului implică distribuția sau împărțirea între mediul apos al tractului gastro-intestinal, membrana celulară în două straturi lipidice a celulelor mucoase, eventual interiorul apos al celulelor mucoase, membranele cu două straturi lipidice de pe partea venoasă a tractului gastro-testinal și mediul apos al circulației venoase . Unele medicamente foarte liposolubile pot urma traseul lipidelor dietetice devenind parte din miceliile mixte, încorporându-se în chilomicronii din celulele mucoasei în canalele limfatice, deservind intestinele și, în final, intră în circulația venoasă prin canalul toracic.

Trecerea medicamentului prin celulele mucoasei poate fi pasivă sau activă. După cum se discută mai jos în acest capitol, membranele lipidice sunt foarte complexe, cu o structură foarte ordonată. O parte a acestei membrane este o serie de canale sau tuneluri care se formează, dispar și se reformează. Există receptori care mută compușii în celulă printr-un proces numit *pinocitoză.* Medicamentele care seamănă cu un precursor sau intermediar metabolic normal pot fi transportate activ în celulă de către același sistem care transportă compusul endogen. Pe de altă parte, majoritatea moleculelor de medicament sunt prea mari pentru a intra în celulă printr-un mecanism de transport activ prin

pasaje. Acestea din urmă trec de multe ori în sistemul circulator al pacientului prin difuzie pasivă.

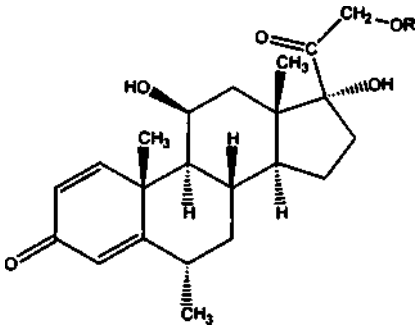
Administrare parenterală

De multe ori vor exista avantaje terapeutice pentru a ocoli bariera intestinală prin utilizarea formelor de dozare parenterale (injectabile). Tliis este frecvent la pacientii care. din cauza bolii . nu pot tolera sau sunt incapabili să accepte drogurile pe cale orală. Unele medicamente sunt metabolizate atât de rapid și complet în produse inactive în ficat (efect de prim pasaj), încât administrarea orală este exclusă. Dar asta nu înseamnă că medicamentul administrat prin injecție nu se confruntă cu obstacole (Fig. 2-1). Administrarea intravenoasă plasează medicamentul direct în sistemul circulator, unde va fi distribuit rapid în tot organismul, inclusiv în depozitele de țesuturi și în ficat, unde au loc cele mai multe biotransformări (vezi mai jos), pe lângă receptori. Injecțiile subcutanate și intramusculare încetinesc distribuția medicamentului, deoarece acesta trebuie să se difuzeze de la locul injectării în circulația sistemică.

Este posibil să se injecteze medicamentul direct în anumite organe sau zone ale corpului. Intraspina) și căile intracerebrale vor plasa medicamentul direct în lichidul cefalorahidian sau în creier, respectiv . Aceasta ocolește un țesut epitelial specializat, bariera hemato-encefalică, care protejează creierul de expunerea la un număr mare de metaboliți și substanțe chimice. Bariera hemato-encefalică este compusă din membrane de celule epiteliale strâns unite, care căptușesc capilarele cerebrale. Rezultatul net este că creierul nu este expus la aceeași varietate de compuși ca și alte organe. Anestezicele locale sunt exemple de administrare a unui medicament direct pe nervul dorit. Un bloc spinal este o formă de anestezie efectuată prin injectarea unui anestezic local direct în măduva spinării într-o anumită locație pentru a bloca transmiterea de-a lungul anumitor neuroni.

Cele mai multe dintre injecțiile pe care le va experimenta un pacient de-a lungul vieții vor fi subcutanate sau intramusculare. Aceste căi parenterale produc un depozit în țesuturi (Fig. 2-1). de la care medicamentul trebuie să ajungă în sânge sau limfă. Odată ajuns în circulația sistemică, medicamentul va suferi aceleași fenomene distributive ca și agenții administrați oral și intravenos înainte de a ajunge la receptorul țintă. În general, aceiași factori care controlează trecerea medicamentului prin mucoasa gastrointestinală vor determina, de asemenea, viteza de mișcare în afara depozitului de țesuturi.

Abordarea promedicamentului descrisă mai sus poate fi utilizată de asemenea pentru a modifica caracteristicile de solubilitate, care, la rândul lor, pot crește flexibilitatea în formularea formelor de dozare. Solubilitatea metilprednisolonului poate fi modificată de la acetat de metilprednisolon în esență insolubil în apă la metilprednisolon ușor insolubil în apă la succinat de odiu metalicsolubil. Sarea hemisuccinat de sodiu solubilă în apă este utilizată în forme de dozare orală, intravenoasă și intramusculară. Metilprednisolonul în sine se găsește în mod normal în tablete. Esterul acetat se găsește în unguente topice și suspensii apoase sterile pentru injecție intramusculară . Atât esterii succinat, cât și esterii acetat sunt hidrolizați la metilprednisolon activ de către enzimele hidrolitice sistemice proprii ale pacientului (esteraze).



Metilprednisolon: R = H
Acetat de metilprednisolon: R = C(=OJCH $_3$
de metilprednisolon: R = C(=O)CH2CH2COO $^{-}{}_{Na}{}^{+}$

Un alt exemplu al modului în care designul promedicamentului poate modifica în mod semnificativ biodistribuția și timpul de înjumătățire biologică este ilustrat de două medicamente bazate pe structura acidului retinoic utilizat sistemic pentru a trata psoriazisul, o hiperplazie nemalignă. Etretinatul are un timp de înjumătățire „terminal*" de 120 de zile după 6 luni de terapie. În schimb, metabolitul activ, acitretina, are un timp de înjumătățire „terminal" de 33 până la 96 de ore. Ambele medicamente sunt potențial teratogene. Acitretina, cu timpul de înjumătățire mai scurt, este recomandată pentru o pacientă care ar dori să rămână gravidă, deoarece își poate curăța organismul într-un interval de timp rezonabil, etretinatul poate menține o pacientă fără leziuni de psoriazis timp de câteva luni.

Legarea proteinelor

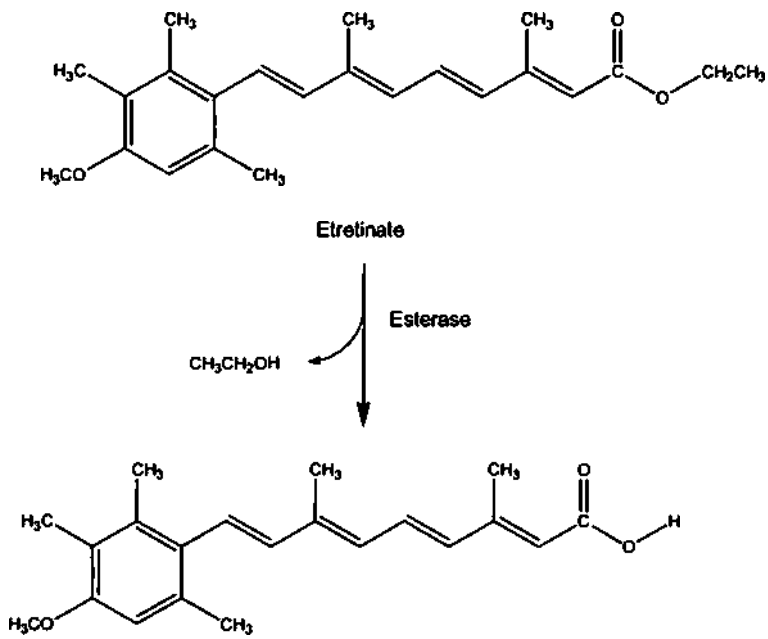
Odată ce medicamentul intră în circulația sistemică (Fig. 2-1). poate suferi mai multe evenimente. Poate rămâne în soluție, dar multe medicamente vor fi legate de proteinele scrum, de obicei albumină (Rx. 2-2). Astfel, trebuie luat în considerare un nou echilibru. În funcție de constanta de echilibru, medicamentul poate rămâne în circulație sistemică legat de albumină pentru o perioadă considerabilă și nu poate fi disponibil la locurile de biotransfomialion. receptorii farmacologici și excreția.

Medicament + Albumină = Complex Medicament-Albumină (Rx. 2-2)

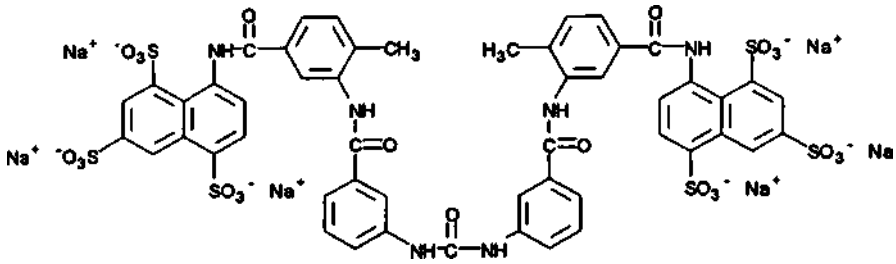
Legarea proteinelor poate avea un efect profund asupra solubilității efective a medicamentului, biodistribuției, timpului de înjumătățire în organism și interacțiunii cu alte medicamente. Un medicament cu o solubilitate atât de slabă în apă încât concentrațiile terapeutice ale -medicamentului nelegat (activ) nu pot fi menținute în mod normal, poate fi un agent foarte eficient. Complexul albumină-medicament acționează ca un rezervor furnizând concentrații suficient de mari de medicament liber pentru a provoca un răspuns farmacologic la receptor.

Legarea de proteine poate limita, de asemenea, accesul la anumite compartimente ale corpului . Placenta este capabilă să blocheze trecerea proteinelor de la circulația maternă la cea fetală. Astfel, medicamentele care în mod normal ar fi de așteptat să traverseze bariera placentară și posibil să dăuneze fătului sunt reținute în circulația maternă, legate de proteinele serice ale mamei.

De asemenea, legarea de proteine poate prelungi durata de acțiune a medicamentului. Complexul medicament-protein este prea mare pentru a trece prin membranele glomerulare renale, prevenind excreția rapidă a medicamentului. Legarea de proteine limitează cantitatea de medicament disponibilă pentru biotransformare (secțiunea de mai jos și Capitolul 4) și pentru interacțiunea cu situsurile receptorilor specifice. De exemplu . marea suramină tripanocid polar rămâne în organism



Acitretin



Suramin Sodium

în forma legată de proteine lor us long us 3 luni (r,^ = 50 zile). Doza de mai puțină intensitate pentru acest medicament se bazează pe administrarea săptămânală. La început, acest lucru ar putea părea a fi un avantaj pentru pacient. Poate fi. dar înseamnă, de asemenea, că, în cazul în care pacientul are reacții adverse grave, va fi necesară o perioadă semnificativă de timp înainte ca concentrația medicamentului să scadă sub nivelurile toxice.

Fenomenul de legare medicament-proteină poate duce la unele interacțiuni medicament-medicament semnificative clinic, care rezultă atunci când un medicament înlocuiește pe altul de la locul de legare de pe albumină. Un număr mare de medicamente pot înlocui făina de război anticoagulantă din situsurile sale de legare la albumină. Aceasta crește concentrația eficientă de warfarină la receptor, ceea ce duce la necreșterea calcarului de protrombină (creșterea timpului de formare a cheagurilor) și potențial hemoragie.

Depozite de țesuturi

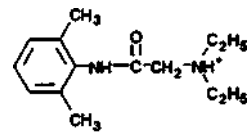
Medicamentul poate fi depozitat și în depozite de țesuturi. Grăsimea neutră reprezintă aproximativ 20 până la 50% din greutatea corporală și constituie un depozit de importanță considerabilă. Obosiți medicamentul mai lipofil, cu atât este mai probabil să se concentreze în aceste depozite inerte farmacologic. Concentrația de tiopental de biturat de bar lipofil, cu acțiune ultrascurtă, scade rapid sub concentrația efectivă după administrare. „Apare ” în proteinele tisulare, se redistribuie în grăsimea corporală și apoi difuzează încet bucățile din depozitele de țesut, dar în concentrații prea scăzute pentru un răspuns farmacologic. Tirus, doar tiopentalul administrat inițial este prezent în concentrații suficient de mari pentru a se combina cu receptorii săi. Tiopentalul rămas difuzează din depozitele de țesut în circulația sistemică în concentrații prea mici pentru a fi eficient (Fig. 2-1). este metabolizat în ficat și este excretat .

În general, modificările structurale din seria barbituricelor (vezi capitolul 14) care favorizează împărțirea în rezervele de țesut lipidic reduc durata de acțiune, dar cresc depresia sistemului nervos central (SNC). În schimb, barbituricele cu cel mai lent început de acțiune și cea mai lungă durată de acțiune conțin lanțurile laterale mai polare. Acest ultim grup de barbiturice intră și iese din SNC mai lent decât tiopentalul mai lipofil.

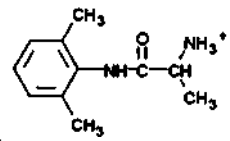
Drag Metabolism

Toate substanțele din sistemul circulator, inclusiv medicamentele, metaboliții și nutrienții, vor trece prin ficat. Cele mai multe moleculele absorbite din tractul gastrointestinal intră în vena portă și sunt transportate inițial către ficat. O proporție semnificativă a unui medicament va fi împărțită sau transportată în hepatocit, unde poate fi metabolizată de enzimele hepatice în substanțe chimice inactive în timpul călătoriei inițiale prin ficat, prin ceea ce este cunoscut sub numele de efectul de primă trecere (vezi capitolul 4).

Lidocaina este un exemplu clasic al semnificației efectului de primă trecere. Peste 60% din acest agent antiaritmic anestezic local este metabolizat în timpul trecerii sale inițiale prin ficat, ceea ce face ca administrarea pe cale orală să fie imposibilă. Când este utilizat pentru aritmii cardiace, se administrează intravenos. Acest metabolism rapid al lidocainei este folosit în avantaj la stabilizarea unui pacient cu aritmii cardiace. Dacă se administrează prea multă lidocainăpe cale intravenoasă, răspunsurile toxice vor tinde să scadă din cauza biotransformării rapide la metaboliți inactivi. O înțelegere a situsului metabolic labil al lidocainei a condus la dezvoltarea analogului primar de amină tocainidă. Spre deosebire de timpul de înjumătățire al lidocainei de mai puțin de 2 ore, timpul de înjumătățire al tocainidei este de aproximativ 15 ore, cu 40% din medicament excretat nemodificat. Dezvoltarea agenților antiaritmici activi oral este discutată mai detaliat în capitolul 19.



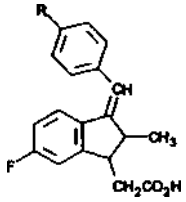
Lidocaine



Tocainida

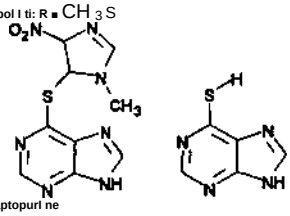
Un studiu al destinului metabolic al unui medicament este necesar pentru toate produsele medicamentoase noi. Adesea se constată că metaboliții sunt și ei activi. Într-adevăr, uneori metabolitul este molecula activă farmacologic. Acești metaboliți ai medicamentelor pot furniza piste pentru investigații suplimentare ale unor produse potențial noi. Exemple de medicament părinte inactiv care este convertit într-un metabolit activ includ anti-

agent inflamator sulindac fiind redus la metabolitul sulfid activ : imunosupresorul azatioprină fiind scindat la antimetabolitul purinic 6-mercaptopurină: iar antimetaboliții și agenții antivirali purinică și pirimidină fiind conjugați cu forma lor nucleotidă (aciclovir fosforilat la triciclovir fosforilat). Adesea, atât medicamentul părinte, cât și metabolitul său sunt activi, ceea ce a condus la produse comerciale suplimentare, în loc să fie comercializat doar unul. Aproximativ 75 până la 80% din fenacetină (acum retrasă de pe piața S.U.A.) este transformată în acetaminofen. În seria antidepresivelor triciclice (vezi capitolul 14). imipramina și amitriptilina sunt N-demetilate la desipramină și linia nortriptină . respectiv. Toți cei patru compuși au fost comercializați în Statele Unite. Metabolismul medicamentelor este discutat mai pe larg în capitolul 4.



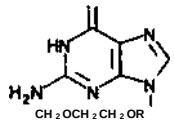
Sul Indic: R - $CH_3S(-O)$

Act Ive Sul f Ide Mtibol I ti: R ■ CH_3S



Azatioprina 6-Mercaptopuri ne

O

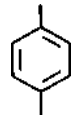


$CH_2OCH_2CH_2OR$

Aciclov I r : R = H

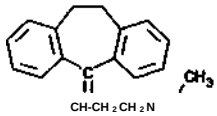
Aciclovir trifosfat: R = OPOPOP

O II H^ x CCHj



R

Fenacel In: R = OC2H5 Acetaminofen : R = OH

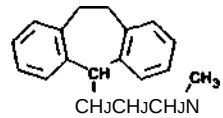


CH-CH_2CH_2N

R

Amitriptilină: R » CH_3

Nortriptilină: R « H



R

Imipramină: R ■ CH_3

Desipramină: R ■ H

Deși metabolismul unui medicament poate fi o sursă de frustrare pentru chimistul medicinal, farmacistul și medic și poate duce la inconveniente și probleme de complianță cu pacientul, este norocos că organismul are capacitatea de a metaboliza molecule străine (xenobiotice). În caz contrar, multe dintre aceste substanțe ar putea rămâne în organism ani de zile. Aceasta a fost plângerea împotriva anumitor poluanți chimici lipofili, inclusiv insecticidul, cândva foarte popular, DDT. După ce intră în organism, aceste substanțe chimice se află în țesuturile corpului, difuzând încet din depozite și dăunând potențial individului pe o bază cronică timp de câțiva ani. Ele pot locui, de asemenea, în țesuturile animalelor alimentare comerciale care au fost sacrificate înainte ca medicamentul să fie „spălat" din organism.

Excreţie

Principala cale de excreție a unui medicament și a metaboliților săi este prin rinichi. Pentru unele medicamente, circulația enterohepatică (fig. 2-1). în care medicamentul reintră în tractul intestinal din ficat prin canalul biliar, poate fi o parte importantă a distribuției agentului în organism și a căii de excreție. Fie medicamentul, fie metabolitul medicamentului poate reintra în circulația sistemică trecând din nou prin mucoasa intestinală. O parte din fie, de asemenea, poate fi excretată în fecale. Mamele care alăptează trebuie să fie îngrijorate, deoarece medicamentele și metaboliții lor pot fi excretate în laptele uman și pot fi ingerate de sugarul care alăptează.

Ar trebui să păstrați un sentiment de perspectivă atunci când învățați despre metabolismul medicamentelor. După cum sa explicat în capitolul 4. metabolismul medicamentelor poate fi conceptualizat ca având loc în două etape sau faze. Metaboliții intermediari care sunt activi farmacologic sunt produși de obicei prin reacții de fază I. Produsele din faza I chimie sunt transformate în inactive . de obicei produse finite solubile în apă prin reacții de fază II . Acestea din urmă, numite în mod obișnuit reacții *de conjugare* , pot fi considerate reacții sintetice care implică adăugarea de substituenți solubili în apă. În metabolismul uman al medicamentelor, principalele reacții de conjugare adaugă acid glucuronic, sulfat sau glutation. În mod evident, medicamentele care se leagă de proteinele serice sau prezintă o împărțire favorabilă în depozitele de țesuturi vor fi metabolizate și excretate mai lent din motivele discutate mai sus.

Aceasta nu înseamnă că medicamentele care rămân în organism pentru perioade mai lungi de timp pot fi administrate în doze mai mici sau pot fi luate de mai puține ori pe zi de către pacient. Mai multe variabile determină regimurile de dozare, dintre care afinitatea medicamentului pentru receptor este crucială. Reexaminați Reacția 2-1 și Figura 2-1. Dacă echilibrul nu favorizează formarea complexului medicament-receptor, trebuie administrate doze mai mari și de obicei mai frecvente. În plus, dacă împărțirea în depozite de țesuturi sau degradarea metabolică și/sau excreția este favorizată. va fi nevoie de mai mult medicament și, de obicei, de administrare mai frecventă pentru a menține concentrațiile terapeutice la receptor.

Receptor

Cu posibila excepție a anestezicelor generale (vezi capitolul 14). modelul de lucru pentru un răspuns farmacologic constă în legarea unui medicament la un receptor specific. Mulți receptori de medicamente sunt aceiași cu cei utilizați de liganzii produși în mod endogene. Agenții colinergici interacționează cu

aceiași receptori ca și neurotransmițătorul acetilcolina. Corticoizii sintetici se leagă de aceiași receptori ca și cortisuna și hidrocortizonul. Adesea, receptorii pentru același ligand se găsesc într-o varietate de țesuturi din tot corpul. Agenții antiinflamatori nesteroidieni (vezi capitolul 22) inhibă ciclooxigenaza, enzimă care formează prustaglandine, care este prezentă în aproape fiecare țesut. Această clasă de medicamente are o listă lungă de efecte secundare cu multe plângeri ale pacienților. Rețineți în Figura 2-1 că, în funcție de receptorii care conțin medicamentul legat, pot exista efecte nedorite dorite. Acest lucru se datorează faptului că o varietate de receptori uf cu cerințe structurale similare se găsesc în mai multe organe și țesuturi. Astfel, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene se combină cu receptorii de ciclooxigenază de la locul inflamației și receptorii de ciclooxigenază nedoriți din mucoasa gastrointestinală, provocând disconfort sever și uneori ulcerații. Se spune că unul dintre antihistaminicele de „a doua generație", fexofenadina, provoacă mai puțină sedare, deoarece nu pătrunde cu ușurință în bariera hemato-encefalică. Motivul este că mai puțin din acest antihistaminic este disponibil pentru receptorii din SNC. care sunt responsabile pentru răspunsul de sedare caracteristic pentru antihistaminice. În schimb, unele antihistaminice sunt utilizate pentru activitatea lor depresivă a SNC, deoarece o proporție semnificativă din doza administrată traversează bariera hemato-encefalică în raport cu legarea de receptorii histaminei H din periferie.

Deși este normal să ne gândim la efectele secundare ca fiind nedorite . uneori pot fi benefice și pot duce la noi produse . Dezvoltarea cu succes a agenților hipoglicemianți orali utilizați în tratamentul diabetului a început atunci când s-a constatat că anumite sulfunamide au un efect hipoglicemiant. Cu toate acestea, o problemă reală în terapia medicamentoasă este respectarea pacientului în a lua medicamentul conform instrucțiunilor. Medicamentele care provoacă probleme grave și disconfort tind să fie evitate de către pacienți.

Rezumat

Unul dintre obiective este de a proiecta medicamente care vor interacționa cu receptorii la anumite țesuturi. Există mai multe modalități de a face acest lucru, inclusiv *(a)* modificarea moleculei, care, la rândul său, poate modifica biodistribuția; *(b)* căutarea structurilor care prezintă specificitate crescută pentru receptorul țintă care va produce răspunsul farmacologic dorit în timp ce scade afinitatea pentru receptorii nedoriți care produc răspunsuri adverse; și *(c)* abordarea încă experimentală de atașare a medicamentului la un anticorp monoclonal (a se vedea capitolul 7) care se va lega de un antigenic tisular specific pentru anticorp . Biodistribuția poate fi modificată prin modificarea solubilității medicamentului, îmbunătățirea capacității acestuia de a rezista metabolizării (de obicei în ficat), modificarea formulării sau caracteristicile fizice ale medicamentului și schimbarea căii de administrare . Dacă o moleculă de medicament poate fi proiectată astfel încât legarea sa la receptorul dorit să fie îmbunătățită în raport cu receptorul generat și biodistribuția să rămână favorabilă. se pot administra doze mai mici de medicament. Aceasta, la rândul său, reduce cantitatea de medicament disponibilă pentru legarea la acei receptori responsabili de efectele sale adverse.

Chimistul medicinal se confruntă cu mai multe provocări în proiectarea unei molecule bioactive. O potrivire bună la un receptor specific este de dorit, dar în mod normal ar fi de așteptat ca medicamentul să se disocieze de receptor în cele din urmă. Specificitatea receptorului ar minimiza efectele secundare. Ar fi de așteptat ca tragerea să curețe cadavrul într-un interval rezonabil

timp. Rata sa de degradare metabolică ar trebui să permită programe de dozare rezonabile și. în mod ideal, administrarea orală. De multe ori, medicamentul ales pentru vânzările comerciale a fost selectat din sute de compuși care au fost testați. De obicei, este un produs de compromis care satisface o nevoie medicală, demonstrând în același timp o bună acceptare a pacientului.

PROPRIETĂȚI ACID-BAZICE

Majoritatea medicamentelor folosite astăzi pot fi clasificate ca acizi sau baze. După cum se observă în scurt timp, un număr mare de medicamente se comportă ca acizi sau baze citrice pe măsură ce își încep călătoria către pacient în diferite forme de dozare și ajung în circulație sistemică. Proprietățile acido-bazice ale unui medicament pot influența foarte mult - biodistribuția și caracteristicile de partiționare.

De-a lungul anilor, au fost dezvoltate cel puțin patru definiții majore ale acizilor și bazelor. Modelul folosit în mod obișnuit în farmacie și biochimie a fost dezvoltat independent de Lowry și Bronsted. În thcidefmition. un *acid* este definit ca un donor de protoni și o *bază* este definită ca un acceptor de protoni. Observați că o bază, *nu există nici un lion de ion hidroxid.*

Baza acid-conjugată

Exemple reprezentative de medicamente acide importante din punct de vedere farmaceutic sunt enumerate în Tabelul 2-1. Fiecare acid, sau donur de protoni. dă o *bază conjugată.* Acesta din urmă este produsul după pierderea protonului din acid. Bazele conjugate variază de la ionul clorură (reacția *a),* care nu acceptă un proton în medii apoase, până la efedrina (reactiun /i). care este un acceptor excelent de protoni.

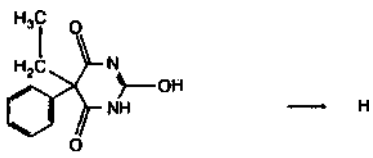
Observați diversitatea structurii acestor dunuri de protoni. Acestea includ acidul clorhidric clasic (reacția a), anionul dihidrogen fosfatc slab acid (reacția *b).* cationul de amoniu așa cum se găsește în clorura de amoniu (reacția c *).* acidul carboxilic acetic (reacția *d).* forma cnolica a fenobarbitalului (reacția *e).* fragmentul de acid carboxilic al indometacinei (reacția *f),* imida zaharinei (reacția *g).* și amina protonată a efedrinei (reacția *It).* Deoarece toți sunt donatori de protoni, aceștia trebuie tratați ca acizi atunci când se calculează pH-ul unei soluții sau ionizarea procentuală a medicamentului. În același timp, după cum este menționat mai jos, există diferențe importante între proprietățile farmaceutice ale clorhidratului de efedrine (o sare acidă a unei amine) și cele ale indometacinei, fenobarbitalului sau zaharinei.

Baza - Conjugat Adaugă

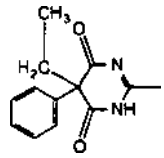
Teoria Bronsted-Lowry definește o *bază* ca o moleculă care acceptă un pruton. Produsul rezultat din adiția unui proton la bază este *acidul conjugat. Bazele importante din punct de vedere* farmaceutic sunt enumerate în Tabelul 2-2. Din nou, există o varietate de structuri, inclusiv baza ușor de recunoscut hidroxid de sudiu (reacția o): componenta de bază a unui tampon fiziologic important, fosfatul monohidrogen de sodiu (reacția *b),* care este și baza conjugată a fosfatului dihidrogen (reacția *b* în Tabelul 2-1); amoniacul (reacția c), care este, de asemenea, baza conjugată a cationului de amoniu (reacția *c* în Tabelul 2-1); acetat de sodiu (reacția d *).* care este și baza conjugată a acidului acetic (reacția d *din* Tabelul 2-1); forma enolată a fenobarbitalului

TABELUL 2-1 Exemple de acizi

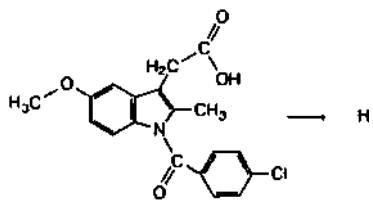
	Acid			Bază Conjugată
(a)	Acid clorhidric HCl	--------• H '	+	er*
(b)	Dihidrogenofosfat de sodiu (fosfat de sodiu monobazic) NaH_2PO_4 (Na', $H_?PO_{„}$)"	-------- -- H*	+	NaHPo/' (Na^{4}", HPO_4^{3})
(c)	Clorura de amoniu NH4Cl (NH/ .CT)*	-------- ----H*	+	NHj(Cr)'
(d)	Acid acetic CH3COOH	--------« H'	+	CHjCOO'
(e)	Fenobarbital			



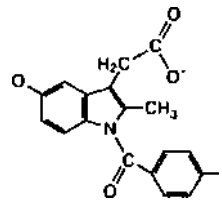
H



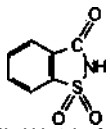
(f) Indomethacin

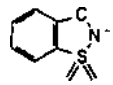


H

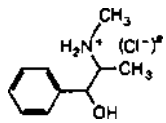


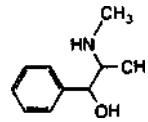
(g) Saccharin





(h) Clorhidrat de efedrină



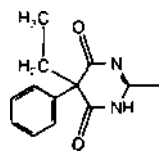


[J] Calionul de sodiu și anionul clorură nu iau pan în aceste reacții*.

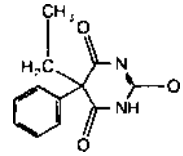
(reacția *e),* care este și baza conjugată a fenobarbitalului (reacția *e* în Tabelul 2-1); forma carboxilată a indometacinei (reacția *f),* care este și baza conjugată a indometacinei (reacție/în Tabelul 2-1); forma imidat a zaharinei (reacția g). care este, de asemenea, baza conjugată a zaharinei (reacția *g* în tabelul 2-1): și amina efedrina (reacția *lt),* care este și baza conjugată a clorhidratului de efedrină (reacția *h* în tabelul 2-1). Observați că produșii acizi conjugați din tabelul 2-2 sunt acizii reactanți din tabelul 2-1. În schimb, majoritatea produselor de bază conjugate în Tabelul 2-1 sunt bazele reactante din Tabelul 2-2. De asemenea, observați că, în timp ce fenobarbitalul, indometacina și zaharina sunt neionizate în formă protonată, formele protonate (acide) ale amoniacului și efedrinei sunt săruri ionizate (Tabelul 2-l). Opusul este valabil pentru formele de bază (acceptori de protoni) ale acestor medicamente. Formele de bază ale fenobarbitalului, indometacina . și zaharina sunt anioni, în timp ce amoniacul și rina efedică sunt neutre din punct de vedere electronic (Tabelul 2-2). Amintiți-vă că fiecare dintre exemplele chimice din tabelele 2-1 și 2-2 poate funcționa fie ca donor de protoni (acid), fie ca acceptor de protoni.

TABELUL 2-2 Exemple de baze

	Baza	+ H' ---------- «	Acid conjugat
(o)	Hidroxid de sodiu NaOH (Na '°. OH -)	+ H' ---------- H,0	+ Na'"
(01	Fosfat monohidrogen de sodiu (fosfat de sodiu dibazic) Na HPO, (2Na'",HPO/)	+ H' ---------- > H ₂P0,	+ 2 Na'"
(c)	Amoniac NH_3	+ H' ---------- » NH/	
Id)	Acotata de sodiu CH_3C00Na (CH ^COO*. Na'")	+ H' ---------- CHjCOOH	+ Na'"
(e)	Fenobarbital de sodiu		

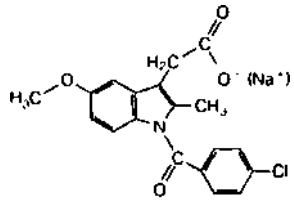


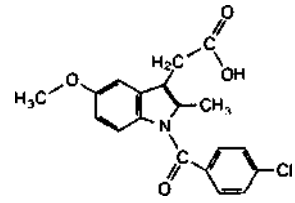
H'



+ Na'"

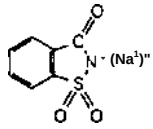
(I) Indomethacin sodium

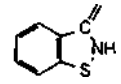




Na'"

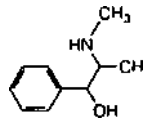
Saccharin sodium

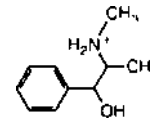




+ Na'"

W Ephedrine





"Cationul de sodiu ESTE prezent doar pentru a menține echilibrul de sarcină. Nu joacă un rol direct acid-bazic.

(baza). Acest lucru poate fi cel mai bine înțeles subliniind conceptul de împerechere acid conjugat-bază conjugată. Oricât de complicat ar părea la început, acizii conjugați și bazele conjugate nu sunt altceva decât produsele unei reacții acido-baze. Cu alte cuvinte, ele apar în dreapta rândurilor săgeților de reacție. Exemplele din Tabelele 2-1 și 2-2 sunt rescrise în Tabelul 2-3 ca reacții acido-bazice complete.

Studiul atent al tabelului 2-3 arată că apa funcționează ca acceptor de protoni (bază) în reacțiile *a, c, e,* g, *i, k* și *nt* și ca donor de protoni (bază) în reacțiile *hdf h. j, l.* și *n.* Prin urmare. apa este cunoscută ca o substanță *amfoteră* . Apa poate fi fie o bază slabă care acceptă un proton pentru a forma protonul hidratat puternic acid sau ionul hidroniuni 11,0' (reacțiile *a. c, e, f;, i, k* și *tn},* fie un acid slab care donează un proton pentru a forma anionul hidroxid puternic bazic (acceptând protoni) OH (reacțiile *b, l. df* și *n.} j, l.*

Puterea acidului

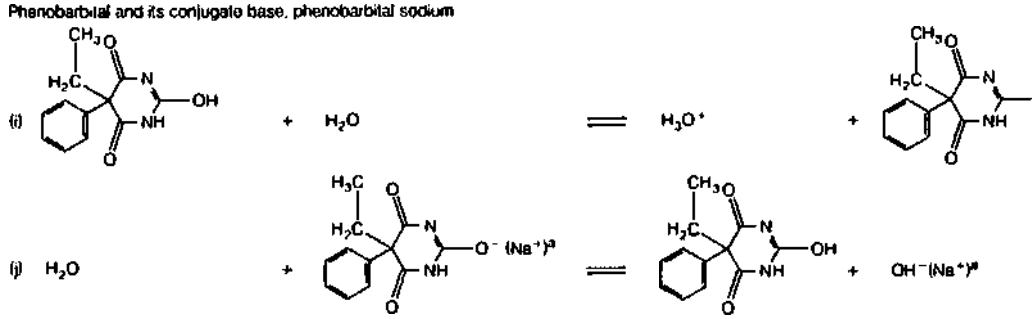
În timp ce orice reacție acido-bazică poate fi scrisă ca o reacție de echilibru, s-a încercat în tabelul 2-3 să

TABELUL 2-3 Exemple de reacții acido-bazice (cu excepția acidului clorhidric, a cărui bază conjugată (Cl) nu are proprietăți de bază în apă și hidroxid de sodiu, care generează hidroxid, reacția bazei conjugate în apă este prezentată pentru fiecare acid)

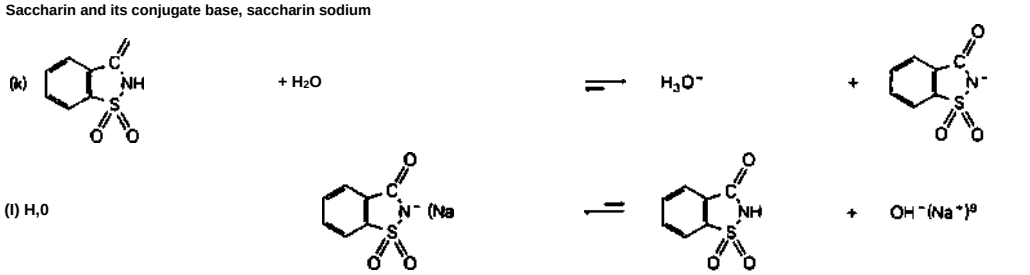
Adăugați	+	bază		Conjugare Adaugă	+	Baza conjugată
Acid clorhidric						
a) HCl	+ $_{H20}$			**HjO'**	+	**Cl**
Hidroxid de sodiu						
(b) H,0	**+ NaOH**			**H2O**	+	**OH „(Na")"**
Dihidrogenofosfat de sodiu și baza sa conjugată, monohidrogenofosfat de sodiu (c) KpFO/lNa')"				**+ H_2O**		
	= H_3O*				+	**HPO^lNa')"**
(d) H,0	**+ HPO/'(2Na*)"**			**$H_?PO/'$ (Na*)"**	+	**OH „(Na*)"**
Clorura de amoniu și baza sa conjugată, amoniac (o) NH/ICD ^{4}	**+ HjO**			**HjO^ct r**	+	NH_3
(i) H_2O	+ NH_3	——		**NH/**	+	**OH-**
Acid acetic și bază conjugată ns, acetat de sodiu (g) CH_aCOOH	**+ HjO**			**H3O ***	+	CH_3COO^-
(h) H2O $_+$ CH3COO - (Na $^+$) "				**CH3CO0H**	+	**OH-(Na "P**

Indometacina și baza sa conjugată. Indometacin de sodiu, arată chimia acido-bază identică ca acid acetic și, respectiv, acetat de sodiu.

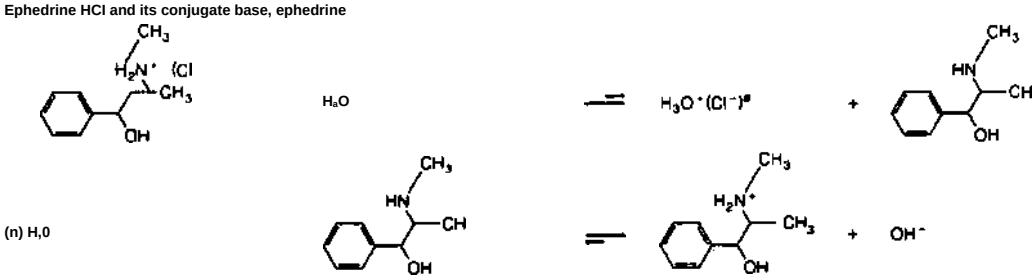
Phenobarbital and its conjugate base, phenobarbital sodium



Saccharin and its conjugate base, saccharin sodium



Ephedrine HCl and its conjugate base, ephedrine



"Anionul clorură și cationul de sodiu sunt prezente doar în echilibrul principal al sarcinii. Aceste uniuni nu joacă un alt rol acido-bazic.

indicați care secvențe sunt unidirecționale sau arată doar o mică inversare. Pentru acidul clorhidric, baza conjugată. CT. este o bază atât de slabă încât, în esență, nu funcționează ca acceptor de protoni. De aceea, anionul clorură nu a fost inclus ca bază în Tabelul 2-2. Într-o manieră similară, apa este un acid conjugat atât de slab încât există puțină reacție inversă care implică apa care donează un proton anionului hidroxid al hidroxidului de sodiu.

Două întrebări logice care trebuie puse în acest moment sunt cum se prezice în ce direcție se află o reacție acid-bază și în ce măsură reacția se finalizează. Măsurarea fizico-chimică comună care conține aceste informații este cunoscută sub denumirea de pK, pK., este logaritmul negativ al constantei de echilibru modificate. *K„.pentru* o reacție acido-bazică scrisă astfel încât apa să fie acceptor de bază sau de parton.Se poate deduce astfel:

Să presupunem că un acid slab, HA. reactioneaza cu apa.

Conj. Conj.
Baza acidă Baza acidă
HA + H ; O = H,O- + A" (Rx. 2-3)

Constanta de echilibru. K_{tv} pentru Reacția 2-3 este

$$\frac{|H(O{-}IIA{-}|}{|HA||HjO|} \text{ “ (acid||bază)}$$

(Ecuația 2-1)

Într-o soluție diluată a unui acid slab, concentrația molară de apă poate fi tratată ca o constantă. 55,5 M. Acest număr se bazează pe densitatea apei egală cu I. Prin urmare. IL de apă cântărește 1000 g. Cu o greutate moleculară de 18, concentrația molară a apei în IL de apă este

$$\frac{\text{Cântărire*,,,, 1.000 g}}{|HiO^1\ MW_{H;O}\ 18\ g^{55,5\ M}}$$

Astfel, cu [HjOJ = 55,5, ecuația 2-1 poate fi simplificată la

K, = 4H ; O| = 1^(55,51 = MpJ

$$\frac{\text{Iconj. acid||conj. baza)}}{\text{' |aeid|}}$$

Prin definiție.

pK., = -log *K„*

și

pH = -log [H.,O|

Constanta de echilibru modificată, K_a. este de obicei convertit în pK, (logaritmul negativ) pentru a fi utilizat la aceeași scară ca pH-ul. Prin urmare, rescrierea Ecuației 2-2 în formă logaritmică produce (Eq. 2-2)

log *K*^ = log |H,O ' | + log [A'| - jurnal |HA| (Ecuația 2-5) = log |H,O' | + log jeonj. baza| - log lucid] (Eq. 2-3)

Rearanjarea ecuației 2-5 dă (Eq. 2-4)

-log |HjO' | = -log *K„* + log |A'| - log (HA| (Ec. 2-6) = -log *K,* + log [bază conj.) - log [acid)

Înlocuirea ecuațiilor 2-3 și 2-4 în ecuația 2-6 produce

$$^{108}\frac{IA^{-}]}{[HA]} = pK_{„} + 108$$

Ecuația 2-7 este mai frecvent numită ecuația Hendcrson-Hasselbalch și este baza pentru majoritatea calculelor care implică acizi și baze slabe. Este utilizat pentru a calcula pH-ul soluțiilor de acizi slabi, baze slabe și tampon formate din acizi slabi și bazele lor conjugate sau bazele slabe și acizii lor conjugați. Deoarece pK este o constantă de echilibru modificată, corectează faptul că acizii slabi *nu* reacționează complet cu apa.

Un set foarte asemănător de ecuații se obține din reacția unei amine protonate. BH'.în apă. Reacția este

Conj. Conj.
Baza acidă Baza acidă
BH'+H ; O — HjO* + B (Rx. 2-4)

Constanta de echilibru. K^, este definit ca

$$\frac{|H,O'||B|}{|BH^*||H\ ;O|} \frac{[conj.\ acid||conj.\ bază]}{[acid][bază]}$$

Observați că ecuația 2-8 este identică cu ecuația 2-1 când generalul [conj. acid||conj. baza] reprezentatiun este folosit. Prin urmare, folosind aceeași ipoteză simplificatoare că apa rămâne la o concentrație constantă de 55,5 M în soluții diluate . Ecuația 2-8 poate fi rescrisă ca

$$- r - \frac{[H'O^*|B|}{[BH} \frac{[conj.\ acid||colij.\ baza]}{(acid|}$$

(Ecuația 2-9)

Rearanjarea ecuației 2-9 în formă logaritmică și înlocuirea relațiilor exprimate în ecuațiile 2-3 și 2-4 dă aceeași ecuație Hcndcrson-Hasselbalch (Ecuația 2-10).

$$pH = {}_{P}K, + \log 1^{\wedge} = pK. + \log \frac{|B|}{[acj|||} \text{ „ , [bază conj.|}$$

(Ecuația 2-10)

În loc să încercăm să ne amintim forma specifică a ecuației Hcnderson-Hasselbalch pentru un acid HA sau BH ", este mai simplu să folosiți forma generală a ecuației (Ecuația 2 11) exprimată în ambele ecuații 2-7 și 2-10.

Cu această versiune a ecuației, nu este nevoie să ne amintim dacă specia din numcrator/dcnominator este ionizată (A"/HA) sau neionizată (B/BH ^{4}). Concentrația molară a acceptorului de protoni este termenul din numărător, iar concentrația molară a donorului de protoni este termenul numitor.

Dar bazele slabe, cum ar fi aminele? În soluții apoase . apa funcționează ca donor de protoni sau acid (Rx. 2-5). producând anionul hidroxid familiar (bază conjugată).

Conj. Conj.
Baza acidă Baza acidă
H ; O + B — BH- + OH- (Rx. 2-5)

Inițial, o constantă de echilibru modificată, pK_h, a fost derivată urmând aceiași pași care au produs ecuația 2 2. Acum este mai comun să se exprime bazicitatea unei substanțe chimice în termeni de pK,. folosind relația din ecuația 2-12.

pK„ = pK„ - 14 (Ecuația 2-12)

TABELUL 2-4 Exemple de calcule care necesită pK $_a$

1 Care este raportul dintre efedrina și efedrina HQ (pK $_a$ 9 6) în tractul intestinal la pH 8,0? Utilizați ecuația 2-11.

$$8\ 0\text{-}9{,}6 + \log\frac{[\text{efednne}]}{[\text{efedrina}]} \qquad \text{- -16}$$

[efedrina HCl]

Numărul al cărui log este -1,6 este 0 025. ceea ce înseamnă că există 25 de părți de efedrină pentru fiecare 1000 de părți de efedrin HCl în tractul intestinal al cărui mediu este pH 8,0.

2 Care este pH-ul unui tampon care conține acid acetic 0,1 M (pK $_a$ 4 8) și acetat de sodiu 0,08 M? Utilizați ecuația 2-11

$$\text{pH} = 4{,}8 + \log\frac{0{,}08}{\text{bg}} = 4{,}7$$

3 Care este pH-ul unei soluții de acid acetic 0,1 M? Utilizați următoarea ecuație pentru a calcula pH-ul unei soluții care conține fie un acid HA sau BH *.

$$\text{pK}_a - \text{ceață} [\text{acid}]$$

4 ce! pH-ul este o soluție de acetat de sodiu 0,08 M? Amintiți-vă, deși aceasta este baza conjugată a acidului acetic, pKa $_{este}$ încă folosit. Termenul pK $_w$ În ecuația următoare corectează faptul că un acceptor de protoni (anion acetat) este prezent în soluție. Ecuația pentru calcularea pH-ului unei soluții care conține* o bază A* sau B este

$$_u\text{pK}_{,,} + \text{pK}_a + \log [\text{bază}]$$

5. Care este pH-ul unei soluții de aceiat de amoniu? pK $_a$ ol cationului de amoniu (NH/) este 9,3. Rețineți întotdeauna că pK $_0$ se referă la capacitatea formei donor de protoni de a elibera protonul în apă pentru a forma H $_3$ O* Deoarece aceasta este sarea unui acid slab (NH $_4$ *) și baza conjugată a unui acid slab (anion acetat), se utilizează următoarea ecuație. Rețineți că concentrația molară nu este o variabilă în acest calcul.

6. Care este procentul de ionizare a ephednne HCl (pK $_a$ 9,6) într-un tract intestinal tamponat la pH 8,0 (vezi exemplul D? Utilizați ecuația 2-14 deoarece acesta este un acid BH*

$$\%\ \text{ionizare} = \frac{\text{------}}{\text{-------}} = 97\ 6\%$$

Doar 2,4% din efedrina este prezentă ca bază conjugată neiomzată.

7. Care este procentul de ionizare a indometacinei (pK $_a$ 4,5) într-un tract intestinal tamponat la pH 8,0? Utilizați Equalion 2-13 deoarece acesta este un acid HA

$$\%\ \text{ionizare} = \frac{100}{_{t+}\,)0|43\,.\,6oi} \text{ ,, } ^{M97\%}$$

Pentru toate scopurile practice, indometacina este prezentă numai ca bază conjugată anioică în acea regiune a intestinului unsă cu unt la pH 8,0

Avertizare! Este *important* să recunoaștem că un pK, pentru o bază, este în realitate pKa $_{al}$ acidului conjugat (donator de acid sau formă protonată. BH ') al bazei. Valoarea pKa $_{este}$ listată în apendice ca 9,6 pentru efedrina și ca 9,3 pentru amoniac. În realitate, acesta este pK., al formei protonate, cum ar fi clorhidratul de rină efedă (reacția *m* în tabelul 2-3 și respectiv clorură de amoniu (reacția <• în tabelul 2-3). Acest lucru este confuz pentru studenți, farmaciști, clinicieni și oameni de știință cu experiență. Este esențial ca chimia să fie neîntreruptă în prezența medicamentului. Când citiți valorile pK, cum ar fi cele găsite în apendice, trebuie să vă dați seama că valoarea enumerată este pentru forma donor de protoni a moleculei, indiferent de forma indicată prin denumire. Vezi tabelul 2-4 pentru mai multe exemple lucrate despre cum este utilizat pK pentru a calcula pH-urile soluțiilor, raporturile necesare de [conjugat de bază |

Cât de puternici sau slabi sunt acizii ale căror reacții în apă sunt ilustrate în Tabelul 2-3? Amintiți-vă că constantele de echilibru modificate în arc K,s sau pK $_a$ s indică măsura în care acidul (donatorul de protoni) reacționează cu apa pentru a forma acid conjugat și baza conjugată. Echilibrul pentru un acid puternic (pKj scăzut în apă se află la dreapta, favorizând formarea de produși (acid conjugat și bază conjugată). Echilibrul pentru un acid slab (pK a ridicat $_)$ în apă se află la stânga, ceea ce înseamnă că acidul conjugat este un donor de protoni mai bun decât acidul părinte sau că baza conjugata este un bun acceptor de protoni.

Referiți-vă la ecuația 2-2 și. folosind valorile A',, din Tabelul 2-5. înlocuiți A' cu $_{un}$ termen pentru fiecare dintre acizi. Pentru acidul clorhidric, un *K,,* de 1,26 x 10° înseamnă că produsul dintre concentrațiile molare ale acidului conjugat, |H,O'|. și baza conjugată. [CT |. este uriaș față de termenul denumitor. În alte cuvinte, nu este lăsat esențial. o soluție apoasă de acid clorhidric La cealaltă extremă se află efedrina HCl cu un pK, de 9,6 sau un *K.,* de 2,51 x 10' "'. Aici, numitorul reprezentând concentrația efedrinei HCl predomină mult peste cea a produselor, care, în acest exemplu, este efedrina (bază conjugată) și HO' (aeid conjugat). Cu alte cuvinte, forma protonată a efedrinei este un donator de protoni foarte slab. Se ține de proton. Într-adevăr, efedrina liberă (baza conjugatorului în această reacție) este un excelent acceptor de protoni.

O regulă generală pentru a determina dacă o substanță chimică este un acid sau o bază puternic sau slab este

pKj < 2: acid puternic: baza conjugată nu are proprietăți de bază semnificative în apă
pK, 4-6: acid slab: bază conjugată slabă
pK, X—10: acid foarte slab: baza conjugată devine mai puternică pK,, >12: în esență fără proprietăți acide în apă; bază conjugată puternică

Această delimitare este doar aproximativă. Alte proprietăți devin, de asemenea, importante atunci când se iau în considerare precauții în manipularea acizilor și bazelor. Fenolul are un pK $_a$ de 9,9. puțin mai mică decât cea a efedrinei HCl. De ce fenolul este considerat coroziv pentru piele, în timp ce efedrina HCl sau efedrina liberă sunt considerate inofensive atunci când sunt aplicate pe piele? Fenolul are capacitatea de a se împărți prin straturile lipidice de protecție normală ale pielii. Datorită acestei proprietăți, acest acid extrem de slab a purtat numele de acid carbolic. Astfel,

TABELUL 2-5 Valori reprezentative *K* și pK din reacțiile enumerate în Tabelul 2-3 (vezi apendicele)

Acid clorhidric	1,26 x 10'	-6 1
□hidrogen fosfat	631 X IO" [8]	72
amoniac (amoniu)	5,01 X IO*"	9.3
Acid acetic	1,58 X 10" [5]	48
Fenobarbital	316 x 10' [8]	75
Zaharină	2,51 X 10-'	1 6
indometacina	3,16 X 10"'	45
Efedrina (ca sare HCl)	251 x 10-'°	96

pK $_a$ spune pur și simplu unei persoane proprietățile acide ale formei protnnate a substanței chimice. Nu reprezintă nimic altceva cu privire la alte potențiale toxicități.

Ionizare procentuală

$_a$ medicamentului . farmacistul din formularea sau compusul poate ajusta pH-ul pentru a asigura solubilitate maximă în apă (forma ionică a medicamentului) sau solubilitate maximă în medii nepolare (forma neionică). Aici devine importantă înțelegerea chimiei acido-bazice a medicamentului. Notă Reacțiile 2-6 și 2-7:

Conj. Conj. Baza acidă Baza acidă

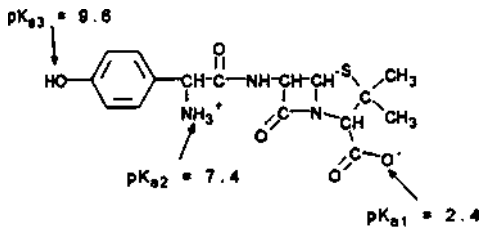
H^tun.Kwiii "t H;O -— H (O + A i $_m$ i $_i$ i $_{/t}$,u (Rx. 2-6)

Conj. Conj.

Baza acidă Baza acidă

BH iuw.r.11 ' HjO -— H\O + B $_{(un\ HI\Iı1/n}$ i $_)$ (Rx. 2-7)

Acizii pot fi împărțiți în două tipuri. HA și BH ' . pe baza nf forma ionică a acidului (sau a bazei conjugate). Acizii HA trec de la acizi neionizați la baze conjugate ionizate (Rx. 2-6). În contrast. Acizii BH * trec de la acizi ionizați (polari) la baze conjugate neionizate (nepolare) (Rx. 2-7). În general, acizii HA importanți din punct de vedere farmaceutic includ acizii anorganici (cg. HCl. H $_;$SO $_4$|, enoli (cg. barbiturice, hidantoine), acizi carboxilici (cg. acizi organici cu greutate moleculară mică, acizi arilacetici. /V-aril, acizi antranilici și acizi salici, acizi și acizi antra-nilici). sulfonamide și respectiv zaharină). Chimia este mai simplă pentru acizii BH * importante din punct de vedere farmaceutic: Toți sunt amine protonate. Un medicament polifuncțional poate avea mai multe pK„s (ex. amoxicilină). Starea ionică a acestuia din urmă se bazează pe starea ionică a amoxicilinei la pH-ul fiziologic de mai jos 7.



Amoxicillin

Procentul de ionizare a unui medicament se calculează prin utilizarea Ecuația 2-13 pentru acizii HA și ecuația 2-14 pentru acizii BH '.

100

% ionizare = ~~tt|0 I$_{a2}$ K$_t$ ib~~ (Ecuația 2-13)

I(X)

% ionizare = ~~[+ |0<f n$_t$ K$_{_,}$~~ (Ec. 2-14)

Un grafic al procentului de ionizare în raport cu pH-ul ilustrează modul în care gradul de ionizare poate fi schimbat semnificativ cu mici modificări ale pH-ului. Curbele pentru un acid HA (indometacin) și BH ' (efedrina protonată) sunt prezentate în Figura 2-2. În primul rând, rețineți că atunci când pH = pKj. compusul este 50% ionizat (sau 50% neionizat). Cu alte cuvinte, când pKa $_{este}$ egal cu pH-ul. concentrația molară a acidului este egală cu concentrația molară a bazei sale conjugate. În ecuația Henderson-Hasselbalch. pK $_a$ = pH atunci când log (bază conjugată)/ (acid) = I. O creștere a I unități de pH de la pKa (creștere a alcalinității) face ca un acid HA (indometacină) să devină 90,9% în forma de bază ^{conjugată} ionizată, dar are ca rezultat o scădere a ionizării sale cu 9 procente. O creștere cu 2 unități de pH schimbă în esență o ionizare completă a acidului HA lo (99%) și un acid BH' la forma de bază conjugată neionică (0,99%).

Exact opusul se vede atunci când mediul devine mai acid în raport cu valoarea pK a medicamentului. Creșterea concentrației de ioni de hidrogen (scăderea pH-ului) va deplasa echilibrul spre stânga, crescând astfel concentrația de acid și scăzând concentrația bazei conjugate. În cazul indometacinei, o scădere a I unității de pH sub pK., va crește concentrația de indometacin neionizat (protonat) la 9,1%. În mod similar, o scădere cu 2 unități de pH are ca rezultat doar 0,99% din indometacină prezentă în forma de bază conjugată ionizată. Opusul se vede pentru acizii BH. Procentul de efedră prezent ca acid ionizat (protonat) este de 90,9% la 1 unitate de pH sub pKa $_{și}$ este de 99,0% la 2 unități de pH sub $_{pKa}$. Aceste rezultate sunt rezumate în Tabelul 2-6.

Având în vedere aceste cunoștințe, reveniți la desenul amoxicilinei. La pH fiziologic. acidul carboxilic (acid HA: pK„i 2.4) va fi sub formă de carboxilat ionizat, (el

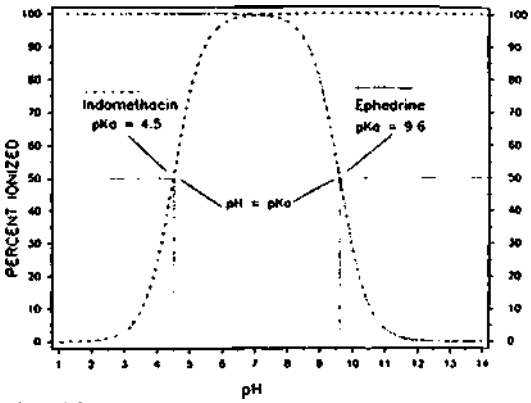
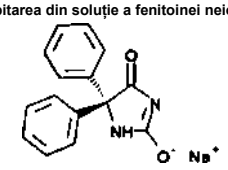


Figura 2-2 • Procent ionizat față de pH pentru indometacină (pK $_a$ 4,5) și efedrina (pK $_a$ 9,6).

TABELUL 2-6 Procentul *de ionizare în raport cu* pK,

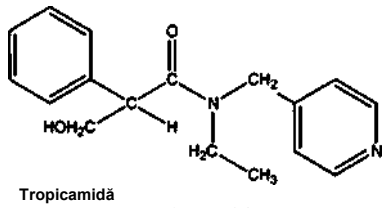
	Ionizare (%)	
	Acizi HA	Acizii BH
pK $_{0}$ - 2 unități pH	0,99	990
pK $_{a}$ - 1 unitate de pH	9.1	909
PKa = pH	500	50,0
pK $_{0}$ + 1 unitate de pH	90,9	9.1
pK $_{u}$ + 2 unități pH	990	0,99

amina primară (acid BH: pK^ 7,4) va fi 50% protonată și 50% sub formă de amină liberă, iar fenolul (acid HA: pK $_{a)}$ 9,6) va fi sub formă protonată neionizată. Cunoașterea procentului de ionizare face mai ușor de explicat și de prezis de ce utilizarea unor preparate poate cauza probleme și disconfort ca urmare a pH-ului extrem. Injecția cu fenit oină (acid HA; pK $_{a}$ 8,3) trebuie ajustată la pH 12 cu hidroxid de sodiu pentru a asigura ionizarea completă și pentru a maximiza solubilitatea în apă. În teorie, un pH de 10,3 va avea ca rezultat 99,0% din medicament să fie o bază anioică solubilă în apă de conjugare . Pentru a reduce și mai mult concentrația de fenitoină în forma acidă insolubilă și pentru a menține excesul de alcalinitate . pH-ul este ridicat la 12 pentru a obține 99,98% din medicament în formă ionizată. Chiar și atunci, un sistem cosolvent de 40% propilenglicol. Se utilizează alcool etilic 10% și 50% apă pentru preparate injectabile pentru a asigura soluția completă. Această soluție extrem de alcalină este iritante pentru pacient și, în general, nu poate fi administrată ca un amestec cu alte fluide intravenoase care sunt tamponate mai strâns la pH fiziologic 7,4. Această scădere a pH-ului ar duce la precipitarea din soluție a fenitoinei neionizate părinte .



Fenitoină sodică

Tropicamida este un medicament anticolinergic administrat sub formă de picături pentru ochi pentru răspunsul său midriatic în timpul examinărilor oculare . Cu un pK $_{a}$ de 5,2. medicamentul trebuie să fie tamponat aproape de pH 4 pentru a obține mai mult de 90%. ionizare. Picăturile pentru ochi aeidie pot înțepa. Unii optometriști și oftalmologi folosesc picături pentru ochi anestezice local pentru a minimiza disconfortul pacientului . Singurul atom cu un pK semnificativ este azotul piridin. Azotul amidic nu are proprietăți acido-bazice în medii apoase.



Tropicamidă

HA + H,0 r=! H3O '+ $_{A}$

lipide

Barieră

HA + H $_{?}$ O «=• H $_{3}$ O " + A"

Figura 2-3 ■ Trecerea acizilor HA prin barierele lipidice.

Ajustările pH-ului pentru a menține solubilitatea în apă pot duce uneori la probleme de stabilitate chimică. Un exemplu este indometacina (acid HA; pK, 4,5). care este instabilă în mediile cu linii alcaline. Prin urmare, forma de dozare lichidă orală preferată este o suspensie tamponată la pH 4 până la 5. Deoarece aceasta este aproape de pK al medicamentului. doar 50% vor fi sub formă solubilă în apă. Există o indicație medicală care necesită administrarea intravenoasă de indometacin la copiii prematuri. Forma de dozare intravenoasă este sarea de sodiu liofilizată (uscată prin congelare), care este reconstituită chiar înainte de utilizare.

Distribuția medicamentelor și pK«

pK„ poate avea un efect pronunțat asupra farmacocineticii medicamentului. După cum s-a discutat mai sus, medicamentele sunt transportate în mediul apos al sângelui. Acele medicamente sub formă ionizată vor tinde să se distribuie în organism mai rapid decât moleculele neionizate (nepolare). Cu câteva excepții, medicamentul trebuie să părăsească mediul polar al plasmei pentru a ajunge în mediul polar al plasmei, pentru a ajunge prin membrana polară a plasmei. pereții capilare, membranele celulare și bariera hematoencefalică în formă neionizată (nepolară) Pentru acizii HA, acidul părinte va traversa cu ușurință aceste membrane (Fig. 2-3) Situația este exact inversă pentru acizii BH* .

Luați în considerare schimbarea mediului de pH experimentat de molecula de medicament administrată oral. Medicamentul se confruntă mai întâi cu stomacul acid, unde pH-ul poate varia de la 2 la 6, în funcție de prezența alimentelor. Acizii HA cu pK„s de 4 până la 5 vor tinde să fie neionici și să fie absorbiți parțial prin mucoasa gastrică. (Principalul motiv pentru care majoritatea medicamentelor acide sunt absorbite din tractul intestinal mai degrabă decât din stomac este că microvilozitățile mucoasei intestinale oferă o suprafață uriașă în comparație cu cea găsită în mucoasa gastrică a stomacului.) În schimb, aminele vor fi (9) protonate. acizi) în stomacul acid

BH'+H $_{;}$ O s=r H,O' + B

lipide

Barner

BH* + H2O $_{i}$ =! H3O * + $_{B}$

Figura 2-4 ■ Trecerea acizilor BH * prin barierele lipidice.

și de obicei nu vor fi absorbite până la atingerea tractului intestinal ușor alcalin (pH -8). Chiar și aici, doar o parte din medicamentele care conțin amine vor fi în forma lor de bază conjugată nepolară (Fig. 2-4). Amintiți-vă că reacțiile prezentate în figurile 2-3 și 2-4 sunt reacții de echilibru cu valori *K„* . Prin urmare, ori de câte ori forma nepolară fie a unui acid HA (ca acid), fie a unei baze B (baza conjugată a acidului BH ') trece de bariera lipidică, raportul dintre baza conjugată și acid (procentul ionizării) va fi menținut pe baza Ecualizată 2-1. 2-14 acest raport depinde de pK $_{a}$ (o constantă) și de pH-ul mediului.

De exemplu, odată ajuns în circulația sistemică, pH-ul plasmatic de 7,4 va fi unul dintre factorii determinanți dacă medicamentul va avea tendința de a rămâne în mediul apos al sângelui sau de a se împărți prin membranele lipidice în țesutul hepatic pentru a fi metabolizat, în rinichi pentru excreție, în depozitele de țesuturi sau în țesutul receptor. Un exercițiu util este de a calcula fie valoarea [conj. raportul de bază|/|acid] utilizând ecuația Henderson-Hasselbalch (Ecuația 2-11) sau ionizarea procentuală pentru rină cu efed (pK $_{a}$ 9,6; Ec. 2-14) și indometacin (pK„ 4,5: Ecu. 2 13) al pH .3,5 (pH 0,3,5 stomacal) (pH-ul stomacului) (pH 0,3,5). (vezi exemplele l. 6. și 7 din Tabelul 2-4 $_{)}$.

PREDICȚIA STATISTICĂ A ACTIVITĂȚII FARMACOLOGICE

Așa cum modelarea matematică este folosită pentru a explica și modela multe procese chimice, scopul chimiștilor medicinali a fost să cuantifice efectul unei modificări structurale asupra unui răspuns farmacologic definit. Acest lucru ar îndeplini trei obiective în proiectarea medicamentelor: *(a)* să prezică activitatea biologică în compușii netestați. *(I>)* pentru a defini cerințele structurale necesare pentru o potrivire bună între molecula de medicament și receptor și *(e)* pentru a proiecta un set mai mic de compuși pentru a maximiza cantitatea de informații referitoare la cerințele structurale pentru activitate dintr-un număr minim de compuși testați. Acest aspect al chimiei medicinale este denumit în mod obișnuit relații cantitative structură-activitate (QSAR).

Scopurile studiilor QSAR au fost propuse pentru prima dată în jurul anilor 1865-1870 de Crum-Brown și Fraser, care au arătat că modificarea chimică treptată a structurii moleculare a unei serii de otrăvuri a produs unele diferențe importante în acțiunea lor. [1] Ei au postulat că acțiunea fiziologică. *<t>,* a unei molecule este o funcție a constituției sale chimice. *C.* Aceasta poate fi exprimată în ecuația 2-15:

<P = flC) (Ecuația 2-15)

Ecuația 2-15 afirmă că o modificare definită a structurii chimice are ca rezultat o modificare previzibilă a acțiunii fiziologice . Problema devine acum una a structurii chimice definitorii numeric. Este încă un domeniu fertil de cercetare. Ceea ce s-a descoperit este că răspunsul biologic poate fi prezis din proprietăți fizico-chimice, cum ar fi presiunea vaporilor, solubilitatea Waler, parametrii electronici, descriptorii sterici și coeficienții de partiție (Ec. 2-16). Astăzi, coeficientul de partiție a devenit cea mai importantă măsurătoare fizico-chimică pentru studiile QSAR. Rețineți că ecuația 2-16 este ecuația pentru o dreaptă (f = *mx + b).*

log BR = «(proprietate fizico-chimica) - <■

lEq 2-16)

unde

BR - un răspuns farmacologic definit, exprimat de obicei în milimoli, cum ar fi constanta inhibitorie *K,.* doza eficientă la 50% dintre subiecții ihc (ED«,), doza lcihal la 50% dintre subiecții ihe (LD™). sau concentrația minimă inhibitorie (MIC). Il este comun să exprime răspunsul biologic ca o reciprocă. I/BR sau 1/C

a = Ole coeficient de regresie sau panta dreptei

e = termenul de interceptare pe axa y (când proprietatea fizico-chimică este egală cu zero)

Pentru a înțelege conceptele din următoarele câteva paragrafe, este necesar să știți cum să interpretați concepte farmacologice definite, cum ar fi ED™, care este cantitatea de medicament necesară pentru a obține răspunsul farmacologic definit. Să presupunem că ED™ al medicamentului A este I mmol și EDsn al medicamentului B este - mmol. Medicamentul A este de două ori mai puternic decât medicamentul B. Cu alte cuvinte, cu cât EDsn (sau ED $_{W.}$ LD™. MIC. etc.) este mai mic. Este mai puternică substanța testată.

Valoarea logaritmică a variabilei dependente (concentrația necesară pentru obținerea unui răspuns biologic definit) este utilizată pentru liniarizarea datelor. După cum se arată mai jos. QSAR-urile nu sunt întotdeauna liniare. Cu toate acestea, utilizarea logaritmilor este o tehnică statistică acceptabilă (luând reciproce obținute dintr-un studiu Michaelis-Menton produce diagramele liniare Lineweaver-Burke găsite în orice manual de biochimie).

Acum. de ce răspunsul biologic este de obicei exprimat ca o reciprocă? Uneori, se obține o relație mai validă statistic. Mai important, exprimarea -răspunsului biologic ca reciprocă produce de obicei o pantă pozitivă (Fig. 2-7). Să examinăm următorul exemplu publicat. BR este LD| $_{IM)}$ (doză letală la 1(X)% dintre subiecți). Mecanismul morții este depresia generală a SNC. Tabelul 2-7 conține datele pertinente.

Cel mai letal compus din acest test a fost clorpromazine . cu un BR (LDiml de doar 0,000(X)631 mmol: și cel mai puțin activ a fost etanolul, cu un BR de 0,087096 mmol. Cu alte cuvinte, lac de aproximativ 13,800 de ori mai mulți milimoli de etanol decât de clorpromazină pentru a ucide 1 (10% din subiecții de testare).

Să diagramăm BR versus PC (coeficientul de partiție). Figura 2 5 prezintă împrăștierea și o încercare de a determina o potrivire liniară pentru relație. Rețineți că compușii 1 și 11 se află la o distanță considerabilă de cei nouă compuși care au rămas. În plus față de diferența de activitate I.3.8(X) de var, există o diferență de 33.900 de ori în eficienta partiției octanol/apă. De asemenea, linia de regresie a cărei ecuație este

BR = -O.(XXX) PC + 0.0117 (Ecuația 2-17» este lipsită de sens statistic. Panta este 0. adică coeficientul de partiție nu are efect asupra activității biologice și totuși din diagramă și Tabic 2-7. este evident că cu cât este mai mare coeficientul de partiție octanol/apă, cu atât coeficientul de corecție este mai toxic.50 compus. că nu există o relație statistică semnificativă între activitate și coeficientul de partiție.

Acum. să vedem dacă datele rulate sunt liniarizate folosind logaritmii activității biologice și coeficientul de partiție. Observați că, ca termeni logaritmici, diferența dintre LDiou de clorpromazină și etanol este de numai 4,14 unități logaritmice. În mod similar, diferența dintre ehlorproma-

După cum sa subliniat mai sus, medicamentul va trece printr-o serie de etape de împărțire: *(a)* părăsirea fluidelor extracelulare apoase, *(h)* trecerea prin membranele lipidice și *(c)* intrarea în alte medii apoase înainte de a ajunge la receptor (Fig. 2-1). În acest sens, un medicament suferă același fenomen de împărțire care se întâmplă cu orice substanță chimică dintr-o pâlnie de separare care conține apă și un solvent nepolar, cum ar fi hexan, cloroform sau eter. Diferența dintre modelul pâlniei de separare și ceea ce se întâmplă de fapt în organism este că împărțirea în pâlnie va atinge un echilibru la care rata substanțelor chimice care părăsește faza apoasă și intră în faza organică va fi egală cu viteza substanței chimice care se deplasează din faza organică în faza apoasă. Aceasta nu este situația fiziologică. Consultați Figura 2-1 și rețineți că medicamentul are loc modificări dinamice, cum ar fi metabolizat, legat de albumina serică, excretat din organism și legat de receptori. Mediul pentru medicament nu este static. La administrare, medicamentul va fi *împins* prin membrane din cauza concentrației mari de medicament în fluidele extracelulare în raport cu concentrația din compartimentele intracelulare. În încercarea de a menține raporturile de echilibru, fluxul medicamentului va fi circulație sistemică prin membrane pe receptori. Pe măsură ce medicamentul este metabolizat și excretat din organism. va *fi tras înapoi* peste membrane, iar concentrația de medicament la nivelul receptorilor va scădea.

Deoarece de cele mai multe ori mișcarea medicamentului prin membrane este un proces de partiție, coeficientul de partiție a devenit cea mai comună proprietate fizico-chimică. Întrebarea care trebuie pusă acum este ce sistem de solvenți nepolari nemiscibili imită cel mai bine barierele membranelor watcr/lipidice găsite în organism? Acum se realizează că sistemul »-oclanol/apă este un excelent estimator al împărțirii medicamentelor în sistemele biologice. Într-adevăr, s-ar putea argumenta că a fost întâmplător ca M-octanolul să fie disponibil cu o puritate rezonabilă pentru determinările timpurii ale coeficientului de partiție. Pentru a aprecia de ce este așa, trebuie să înțelegem natura chimică a membranelor lipidice.

Aceste membrane nu sunt exclusiv structuri grase sau uleioase anhidre. Ca o primă aproximare, ele pot fi considerate bistraturi compuse din lipide constând dintr-un capac polar și o coadă mare hidrofobă. Fosfogliceridele sunt componente majore ale straturilor duble lipidice. Alte grupuri de lipide bifuncționale includ sfingomielinele, galactocerebrozidele și plasmalogenii. Porțiunea hidrofobă este compusă în mare parte din acizi grași nesaturați, mai ales cu duble legături *cis* . În plus, există cantități considerabile de esteri de colesterol . proteine și mucopolizaharide încărcate în membranele lipidice. Rezultatul Unai este că aceste membrane sunt structuri extrem de organizate compuse din canale pentru transportul moleculelor importante, cum ar fi metaboliți, regulatori chimici (hormoni), aminoacizi, glucoză și acizi grași în celulă și eliminarea deșeurilor și a produselor biochimice din celulă. Membranele celulare sunt dinamice, canalele formându-se și dispărând în funcție de nevoile celulei și ale organismului (Fig. 2 8).

În plus, membranele de pe suprafața celulelor nucleate au markeri antigenici specifici, complex major de histocompatibilitate (MHC). prin care sistemul imunitar monitorizează starea celulei. Există receptori pe suprafața celulei unde hormonii precum epinefrina și insulina se leagă, declanșând

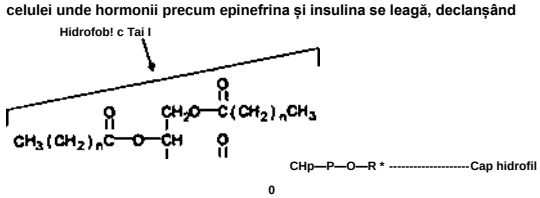


Figura 2-8 ■ Structura generală a unei fosfo lipide bifuncționale. Mulți dintre esterii acizilor grași vor fi cis nesaturați.

o serie de evenimente biochimice în interiorul celulei. Unii dintre acești receptori sunt folosiți de viruși pentru a obține intrarea în celule, unde virusul se reproduce. Pe măsură ce sunt dezvoltate tehnici instrumentale mai noi , iar clonarea genetică permite izolarea materialului genetic responsabil de formarea și reglarea structurilor de pe suprafața celulei, imaginea unei membrane lipidice pasive a dispărut pentru a fi înlocuită cu o structură foarte complexă, foarte organizată, funcțională dinamic .

În scopul fenomenului de partiționare, imaginează membranele celulare ca două straturi de lipide (Fig. 2-9). Cele două straturi exterioare, unul orientat spre interior și celălalt spre exteriorul celulei, constau din capetele polare ale lipidelor bifuncționale. Rețineți că aceste suprafețe sunt expuse unui mediu polar apos. Capetele polare ale fosfolipidelor încărcate și ale altor lipide bifuncționale sunt solvatate de moleculele de apă. Există, de asemenea, cantități considerabile de proteine încărcate și mucopolizaharide prezente la suprafață. În schimb, interiorul membranei este populat de lanțurile alifatice hidrofobe din esterii acizilor grași.

Coeficientul de partiție

Având în vedere această reprezentare, poate fi prezentată o explicație parțială a motivului pentru care sistemul de partiție n-octanol/apă pare să imite membranele lipidice/sistemele de apă găsite în organism. Se pare că »-octanolul nu este atât de nepolar pe cât s-ar putea prezice inițial. Octanolul saturat în apă conține 2,3 M apă, deoarece molecula mică de apă se adună cu ușurință în jurul fragmentului hidroxi al octanolului. Apa saturată cu octanol conține puțin din faza organică din cauza lanțului hidrofob mare de 8 atomi de carbon al octanolului. Apa din faza »-octanol se apropie aparent de prop-

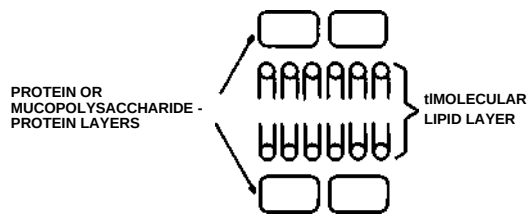


Figure 2-9 ■ Schematic representation of the cell membrane

orașele bistratului lipidic, în timp ce lipsa octanolului în faza apoasă imită compartimentele apoase fiziologice . care sunt relativ lipsite de componente nepolare. În schimb, sistemele de partiție precum hexanc/apă și cloroform/apă conțin atât de puțină apă în faza organică încât sunt modele slabe pentru sistemul bistrat lipidic/apă găsit în organism. În același timp, rețineți că sistemul *n*- octanol/apă este doar o aproximare a mediului real găsit în interfața dintre membranele celulare și fluidele extracelulare/intracelulare.

Procedura de bază pentru obținerea unui coeficient de partiție este agitarea unei cantități cântărite de substanță chimică într-un balon care conține o cantitate măsurată de txtanol saturat în apă și apă saturată cu octa nol. De multe ori, faza apoasă va fi tamponată cu un tampon fosfat la pH 7,4 pentru a reflecta pH-ul fiziologic. Aceasta corectează raportul dintre (bază conjugată)/[acid] găsit in vivo. Cantitatea de substanță chimică în una sau ambele faze este determinată printr-o tehnică analitică adecvată și coeficientul de partiție calculat din ecuația 2-20. Coeficientul de partiție octanol/apă a fost determinat pentru mii de compuși, inclusiv medicamente, substanțe chimice agricole, intermediari biochimici și metaboliți. și substanțe chimice comune. Multe dintre aceste determinări au fost obținute în alte câteva sisteme solvenți organici/apă, cum ar fi eter, cloroform, trioleină și hexane . Au fost publicate ecuații care relaționează coeficienții de partiție determinați într-un sistem solvent/watcr cu cei determinați în altul.

|dKIIlicil|,.i

(chimic |^

Determinarea coeficienților de partiție este obositoare și consumatoare de timp. Unele substanțe chimice sunt prea instabile și fie se degradează în timpul procedurii, care poate dura câteva ore, fie nu pot fi obținute cu o puritate suficientă pentru o determinare precisă. Acest lucru a condus la încercări de aproximare a coeficientului de partiție. Poate că cea mai populară abordare a fost cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC) sau cromatografia în strat subțire (TI.C). În fiecare caz, faza suport este nepolară, fie prin lipire permanentă (de obicei oc - tadecilsilan), fie prin acoperire cu octanol, uleiuri minerale sau materiale înrudite. Faza mobilă conține de obicei un solvent organic miscibil cu apă pentru a reține suficient substanța chimică al cărei coeficient de partiție este determinat în soluție. Uneori, coeficientul de partiție este calculat din datele de retenție prin analiza de regresie folosind ecuația 2-21. Termenii *a* și *c* au aceleași utilizări ca în ecuația 2-16. (Eq. 2-20)

log *P* - «(log retenție) + <■ (Ecuația 2-21)

Acest model are cel puțin două limitări. În primul rând, pentru a obține valori numerice valide pentru« andc în ecuația 2-16. coeficienții de partiție pentru un grup de compuși foarte strâns înrudiți trebuie obținuți inițial prin metoda clasică a balonului agitat. Timpii de retenție pentru aceeași grupă de compuși sunt apoi obținuți în sistemul cromatografic identic care va fi utilizat pentru noii compuși. Valorile pentru *a* și *e* sunt obținute folosind ecuația 2-21 folosind regresia liniară standard. A doua limitare a modelului cromatografic este că aproximările cromatografice ale coeficienților de partiție funcționează de obicei numai atunci când se determină timpii de retenție ai substanțelor chimice din aceeași clasă chimică și modele de substituție similare. Din cauza acestor limitări, uneori, chimistul medicinal va folosi

datele de retenție direct în predicția răspunsului biologic (Ec. 2-22). Retenția unei substanțe chimice pe un suport cromatografic este rezultatul unei combinații a partiției sale . proprietăți sterice și electronice. Deoarece aceleași proprietăți fizico-chimice sunt variabile importante în determinarea răspunsului biologic al unui medicament, s-au obținut corelații excelente între parametrii de retenție cromatografică și răspunsul biologic. În timp ce modelul reprezentat de ecuația 2-22 este util în prezicerea răspunsului biologic, el nu este la fel de definitiv ca modelele prezentate mai jos (Ecuațiile 2-23 până la 2-25), deoarece proprietățile fizico-chimice precise sunt cumulate într-un singur termen de retenție cromatografică. Cu alte cuvinte, nu este posibil să se determine importanța relativă a lipofilității, a efectelor electronice sau a influenței sterice asupra răspunsului biologic atunci când se utilizează ecuația 2-22.

log *BK* = «(reținere a jurnalului)

Cel mai recent, a existat un efort concentrat pentru a calcula coeficientul de partiție pe baza componentelor atomice ale moleculei. Se presupune că fiecare tip de atom contribuie cu o cantitate fixă la coeficientul de partiție al substanței chimice . Deoarece această ipoteză se defectează rapid, sunt utilizați mai mulți factori de corecție. Ciclohexena va servi drept exemplu.

log *P* = 6(atomi de carbon) + 12(atomi de hidrogen) + legături (zi - I) + corecția dublei legături

log *P* = 6(0,20) + 12(0,23) + 51-0,09) + (-0,55) = 2,96

Pentru comparație, coeficientul de partiție txlanol/walcr observat (exprimat sub formă de logaritm! este 2,86. Din cauza factorilor de corecție, aceste calcule devin atât de complexe încât trebuie făcute de un program de calculator care analizează structura și identifică aceia structurale la tributuri care necesită factori de corecție. Inconvenient deoarece - metoda de calcul experimentală poate depinde de eficiența de calcul a coeficientului . de substanțe chimice care prezintă o chimie foarte asemănătoare Valorile pentru atomi specifici, grupuri de atomi și factori de corecție a legăturilor sunt obținute din acești coeficienți de partiție determinați experimental . (Eq. 2-22)

Există mai multe pachete comerciale de software de proiectare a medicamentelor care conțin module care estimează coeficientul de partiție al unei substanțe chimice. Sonic folosește metoda descrisă în paragraful anterior. Alții folosesc parametrii chimici cuantici. În toate cazurile, algoritmul trebuie validat față de seturi de testare ale diferitelor structuri chimice ai căror coeficienți de partiție au fost determinați prin metoda clasică a balonului agitat.

Există metode mai simple de estimare a lipofilității care vor da rezultate rezonabil corecte. Acestea se bazează pe efectul aditiv asupra coeficientului de partiție care se observă la variația unei serii de substituenți pe aceeași moleculă. De-a lungul anilor, au fost dezvoltate tabele destul de extinse care conțin contribuția (*tr)* unei largi varietati de substituenți la coeficientul de partiție. Metoda poate fi ilustrată pentru clorobenzen. Log-ul lui P este 2,13 pentru benzen și 2,84 pentru clorbenzen. Valoarea IT pentru substituentul clor este obținută prin scăderea logului valorilor P pentru benzen și clorbenzen.

1T(1 - log *Pt:M»f<CKn/k-nv* " log *Phen/tœ nt;* = 2,84 - 2,13 = 0,71

În timp ce metoda substituenților TT are limitările sale, în special atunci când există efecte de rezonanță și inductive semnificative care rezultă din prezența mai multor substituenți, ea poate funcționa bine pentru o serie de compuși care au modele de substituție similare.

Alți parametri fizico-chimici

Există o serie de alte constante care măsoară contribuția substanțelor la proprietățile fizico-chimice totale ale moleculei. Acestea includ ^constanta lui Hammelt: parametrul ste ric al lui Taft. £,: Parametrul steric al lui Charton, *a:* Parametrii steric multidimensionali ai lui Verloop, *L. B). B^.* și refracția molară. DL. Acesta din urmă a devenit al doilea cel mai util parametru fizico-chimic utilizat în modelarea QSAR clasică. Este un termen complex bazat pe indicele de refracție al moleculei , greutatea moleculară și densitate și poate fi considerat o măsură a volumului și caracterului electronic al moleculei. Un motiv pentru popularitatea sa este că este ușor de calculat din tabele de atomi, utilizând un minim de factori de corecție. Dintre grupul de parametri fizico-chimici enumerați, este cel mai ușor să găsiți valori pentru *B. <1>. E,.* si MR. O listă reprezentativă poate fi găsită în Tabelul 2-8.

Tabelul 2-8 ilustrează câțiva itemi care trebuie ținut cont atunci când se selectează substituenții care urmează să fie evaluați în termeni de tipul de

factori care influențează un răspuns biologic. Pentru parametrii electronici precum <i>. locația pe un inel aromatic este importantă din cauza rezonanței versus efectelor inductive. Observați diferențele duble observate între „/<„„„„ și </>!*„„, pentru cei trei substituenți alifatici și iod, și diferența de mai multe ori pentru metoxi, amino, fluor și hidroxil fenolic.

Selectarea substituenților dintr-o anumită clasă chimică poate să nu testeze cu adevărat influența unui parametru asupra activității biologice. Există o mică diferență numerică între valorile '!>„„„„ ™ ^*m* pentru cele patru grupuri alifatice sau cele patru halo-

TABELUL 2-8 Eșantionarea parametrilor fizico-chimici utilizați în investigațiile privind relațiile de activitate cu structura cantitativă

Substituent Grup	•n		*tr alin*	*E t*	*DL*
-H	0,00	000	0,00	0,00	1 03
- CAP 3	0,56	-0 07	-0,17	-1 24	5,65
-CH : CHJ	1.02	-0,07	-0,15	-1,3t	10.30
-CH,CH,CHj	1 55	-0,07	-0,13	-1,60	14.96
-ClCHj),	1,53	-0,07	-0,15	-1 71	14.96
-OCHj	-002	0,12	-027	-0,55	7 87
-NK	-1 23	-0,16	-0,66	-0,61	5.42
-F	0,14	034	0,06	-0,46	0,92
-Cl	0,71	0,37	023	-0,97	6.03
- Br	086	0,39	0,23	-1,16	888
-1	1.12	0,35	0 18	-1,40	13 94
-CF 3	0,88	0 43	0,54	-2,40	5 02
-OH	-0,67	0,12	-0,37	-0,55	2,85
-ROŞU,	-0,55	038	0,50		11 18
-NHCOCH 3	-0 97	021	000		14.93
-NU,	-0,8	0,71	0 78	-252	736
-CN	„0,57	0,56	0,86	-0,61	6.33

Eu mm Hanwh. C, Ixn, AJ: Substituent Constants for Correlation Analysis in OitniiMt) unit Biology. New York. John Wiley ft Sons. 1974

gens. Nu este neobișnuit să mergeți la tabele și să găsiți parametrii lipsă, cum ar fi *E,* valori pentru acetil și V-acil.

Cu toate acestea, chimiștii medicinali pot folosi informațiile din tabele extinse de parametri fizico-chimici pentru a minimiza numărul de substituenți necesari și pentru a afla dacă răspunsul biologic este sensibil la efectele electronice, sterice și/sau de partiționare. [2] Acest lucru se realizează prin selectarea substituenților în fiecare dintre intervalele numerice pentru diferiți parametri. În tabelul 2-8. există trei intervale de valori *B* (-1,23 la -0,55. -0,28 la 0,56. și 0,71 la 1,55); trei intervale de valori MR (0,92 la 2,85, 5,02 la 8,88 și 10,30 la 14,96): și două grupuri principale de valori I, unul pentru substituenții alifatici și celălalt pentru halogeni. În situația ideală, substituenții sunt selectați din fiecare dintre grupuri pentru a determina dependența răspunsului biologic pe cel mai mare spațiu variabil posibil. În funcție de răspunsurile biologice obținute în urma testării noilor compuși, este posibil să se determine dacă lipofilitatea (partiționare), volumul steric (refracția molară) sau proprietățile de retragere/donare de electroni sunt determinanți importanți ai răspunsului biologic dorit.

Modele QSAR

În prezent, există trei modele sau ecuații văzute în analiza QSAR folosind parametrii fizico-chimici, reprezentați de ecuația 2-23. 2-24. și 2-25. Aceste trei ecuații sunt ilustrate în Figura 2-10. folosind logaritmul coeficientului de partiție (log *P)* ca parametru fizico-chimic. În primul rând, există modelul liniar (Ec. 2-23). Când diagramele de log 1/BR sau log BR au indicat o relație neliniară între răspunsul biologic și coeficientul de partiție, a fost încercat un model parabolic (Ec. 2-24). Examinarea figurii 2-10 arată un log *P optim* (log *P„), unde* se va obține activitate biologică maximă înainte de a se observa o scădere a activității. O explicație pentru acest fenomen este că - medicamentele hidrofile vor tinde să rămână în faza apoasă, în timp ce substanțele chimice lipofile vor prefera stratul dublu lipidic. În ambele cazuri, concentrația reală a receptorului este transportată mai puțin decât receptorul. reecpior-legat

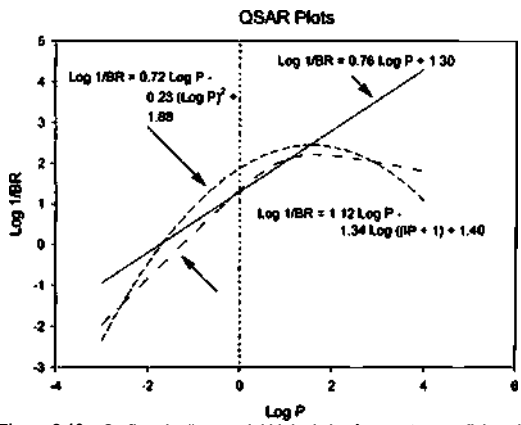


Figura 2-10 ■ Grafice ale răspunsului biologic log în raport cu coeficientul de partiție log, utilizând modele liniare, parabolice și biliniare.

droguri. Cu alte cuvinte, echilibrul uşor văzut în Reacţia 2-1 se deplasează spre stânga. Va exista un grup de medicamente al cărui urechi *P* le plasează aproape de vârful parabolei; echilibrul lor lipofilic-hidrofil le va permite să penetreze atât barierele apoase, cât şi cele lipidice şi să ajungă la receptor.

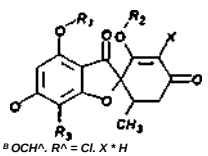
log l/BR = *a* llog *P}* + <■ (Ec. 2-23)

log l/BR = *a* (log *P*) - *h* (log *P}* ⁻ (*e* (Ec. 2-24)

log l/BR = *a* (log *Pl* - *h li^P* + I) + <• (Ec. 2-25)

A treia ecuaţie QSAR utilizată curent este modelul biliniar (Ec. 2-25). Este format din două linii drepte, una descendentă şi una descendentă. Termenul fl leagă cele două linii. Există mai multe interpretări pentru termenul fl. O explicaţie se bazează pe raportul dintre constanta vitezei de difuzie din stratul de octanol în mediul apos fiind diferit de viteza de difuzie din stratul apos în stratul de octanol. Cu alte cuvinte, ceea ce poate fi simulat cu modelul biliniar este recunoaşterea faptului că viteza de difuzie din fluidele extracelulare în stratul dublu lipidic diferă de rata de difuzie din stratul dublu lipidic în mediul intracelular. O altă interpretare este recunoaşterea faptului că cinetica de împărţire prin stratul dublu lipidic diferă de cinetica de legare la receptor. O a treia explicaţie ia în considerare diferitele volume ale straturilor duble apoase şi lipidice din sistemul biologic.

Având în vedere acest hackground, sunt prezentate trei exemple de ecuaţii QSAR luate din literatura de chimie medicinală. Unul prezintă o relaţie liniară (Ec. 2-26), iar ceilalţi prezintă corelaţii paraholice (Ecuaţia 2-27) şi biliniare (Ecuaţia 2-28). Un studiu al unui grup de analogi ai griseofulvinei a arătat o relaţie liniară (Ec. 2-26) între răspunsul biologic şi atât lipofilitate (log *P)* cât şi caracterul electronic (rr).' S-a sugerat că activitatea antibiotică poate depinde de sistemul de enonă care facilitează adăugarea de griseofulvine la o grupare nucleofilă, cum ar fi fragmentul SH dintr-o enzimă fungică.

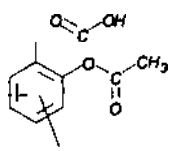


*Gritootulvln: R • R ₁ • Rj ᴮ OCH^. R^ = Cl. X * H*

lug BR = (O.56)log *P* + (2.19K - M2 (Ec. 2-26)

O relaţie parabolică (Ecuaţia 2-27) a fost raportată pentru o serie de salicilaţi acetilaţi substituiţi (aspi- siluri substituite) testaţi pentru activitate antiinflamatoare. [1] Există o relaţie neliniară între răspunsul biologic şi -lipofilitate. iar un efect steric dăunător semnificativ este observat cu substituenţii din poziţia 4. Cei doi parametri de sterimol utilizaţi în această ecuaţie au fost *definiţi* ca lungimea substituentului de-a lungul axei legăturii dintre primul atom al substituentului şi molecula părinte, iar *Bi.* definit ca un parametru de lăţime. Efectele sterice nu au fost considerate ca fiind semnificative pentru substituenţi la poziţie. poziţia 3 nefăcând parte din ecuaţia 2-27 Coeficientul de partiţie optim (log *P„)* pentru aspirinele substituite din acest test a fost 2,6.

creşterea hulk, măsurată prin parametrii sterimol, scade activitatea.



Y

Aspirina: X = Y •= H

log l®«, = 1,03 log *P* - OJOllog *P)'* , „

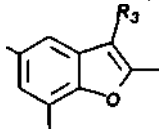
- 0,05 ^, - 0,24 *B* :,. ₜ, + 2,20

În plus faţă de aceste modele QSAR bazate pe răspunsuri biologice. QSAR este utilizat pentru a analiza activitatea farmacocinetică . Un exemplu în acest sens (Ecuaţia 2-28) este o simulare a absorbţiei ratei barbiturice, care duce la modelul biliniar.' [6] jurnal (imr =

0,049 log *P* - 1,238 *hs&flP* + 1) - 3,131 (Ec. 2-28) unde fl = -1,271; log *P„* = 1,79 şi k|>n. ₜ = constanta vitezei de difuzie.

În acest moment, este oportun să ne punem întrebarea dacă toate determinările coeficienţilor de partiţie şi compilarea parametrilor fizico-chimici sunt utile numai atunci când se obţine un model QSAR valid statistic? Răspunsul este un „nu" ferm. Una dintre cele mai utile rezultate din domeniul QSAR a fost aplicarea designului experimental la selecţia de noi compuşi care urmează să fie sintetizaţi şi testaţi. Lei presupune că o nouă serie de molecule de medicament urmează să fie sintetizată pe baza următoarei structuri. Scopul este să testaţi efectul celor 16 substituenţi din Tabelul 2-8 la fiecare dintre cele trei poziţii din noua noastră serie. Numărul de analogi posibili este egal cu 16'. sau 4096. compuşi, presupunând că toate cele trei poziţii vor fi întotdeauna substituite cu unul dintre substituenţii din Tabelul 2-7. Dacă hidrogenul este inclus atunci când o poziţie nu este substituită, există 17'. sau 4913. combinaţii diferite. Problema constă în selectarea unui număr mic de substituenţi care reprezintă diferitele intervale ale grupurilor de valori pentru lipofilitate, influenţă electronică, şi vrac. Un set iniţial de proiectare ar putea include metil şi propil din clusterul alifatic, fluorul şi clorul din clusterul de halogen. /V-acetil şi fenol din substituent* care prezintă hidrofilitate şi o gamă de valori electronice şi taur. Inclusiv hidrogenul, vor fi 7 *. sau 343. combinaţii diferite. Evident, acestea sunt prea multe pentru o evaluare iniţială. În schimb, anumite reguli au fost concepute pentru a maximiza informaţiile obţinute dintr-un număr minim de compuşi. Acestea includ următoarele:

1. Fiecare substituent trebuie să apară mai mult o dată la fiecare poziţie pe care se găseşte.
2. Numărul de ori în care apare fiecare substiiucnie a unei anumite poziţii ar trebui să fie aproximativ egal.
3. Nu ar trebui să fie prezenţi doi substituenţi într-o combinaţie constantă
4. Când combinaţiile de substituenţi sunt o necesitate, acestea nu trebuie să apară mai frecvent decât orice altă combinaţie.



«2

Urmând aceste îndrumări, setul inițial nu poate fi redus la 24 până la 26 de compuși. În funcție de precizia testelor biologice, se va putea vedea dacă datele se vor potrivi unui model QSAR. Chiar și un model aproximativ va indica de obicei tipurile de substituenți de testat în continuare și ce poziții pe molecule sunt sensibile la substituție și. dacă este sensibil, în ce măsură este importantă variația caracterului lipofil, electronic sau în vrac. Doar pentru a vă asigura că modelul este valid, este o idee bună să sintetizați câțiva compuși despre care modelul prezice că ar fi inactivi. Pe măsură ce fiecare grup de compuși noi este testat, modelul QSAR este rafinat până când cercetătorii au o idee destul de bună ce modele de substituenți sunt importante pentru activitatea dorită. Aceleași tehnici utilizate pentru a dezvolta compuși puternici cu activitate dorită pot fi, de asemenea, utilizate pentru a evalua influența modelelor de substituent asupra efectelor toxice nedorite și proprietăților farmacocinetice.

În *ferma lor pură,* regulile enumerate mai sus pot fi folosite pentru a selecta un număr minim de compuși pentru un set de testare. folosind ceea ce sunt cunoscute ca *variabile identitare.* Nu sunt necesari parametri fizico-chimici. În forma sa cea mai simplă, ecuația ia forma prezentată în ecuația 2-29. Această abordare a fost cunoscută ca o analiză Free-Wilson. [7]

log BR = i (contribuții de substituție)
+ contribuția moleculei de bază (Ec. 2-29)

Un exemplu este un set mic de inhibitori de acetilcolinesterază care conțin fosfor, care au fost selectați utilizând regulile pentru proiectarea unui set de testare și evaluați ca posibile insecticide .”* Rezultatul este o ecuație complexă care produce un coeficient pentru fiecare substituent. Ele sunt rezumate în Tabelul 2-9.

Examinarea acestui tabic arată că etilul și etoxi la Rb $_{etoxi}$ și izopropoxi la R $_{?}$. și oxo la R4 $_{au}$ o influență minimă asupra activității biologice. În contrast, metil și izopropoxi la R|(metoxi, propoxi și butoxi al R,: toți cei trei substituenți nitrofenoxi la R, și tio la R $_{(}$ influențează semnificativ răspunsul biologic. Log l/BR prezis pentru compus, unde R, = metil. R; = propoxi. Rj = 4-nitrofenoxi. și R $_{4}$ = 2-2Equa, ar fi calculat din 2-2E:

log BR = R| + R, + R l + R $_{(}$ + moleculă de bază = 0,729 + 0,543 - 0,611 - 1,673 + 5,143 = 5,353

Una dintre cele mai noi metode QSAR combină tehnici statistice cu modelarea moleculară și a fost denumită QSAR tridimensional (3D-QSAR) deoarece variabilele dependente, de obicei parametrii fizico-chimici, iau în considerare distanțele spațiale dintre și între farmacofori și locația lor la distanțe specifice de moleculă. Fiecare punct are o locație pe coordonatele .ry și *z* . 3D-QSAR depinde de algoritmii de modelare moleculară și este discutat mai detaliat în Capitolul 5. Încercările de a include o varietate de orientări în spațiu și o varietate de răspunsuri biologice au condus la utilizarea unor termeni precum QSAR *cu patru* și *cinci dimensiuni.” [1] ”*

Descriptori topologici

O metodă alternativă de descriere a structurii moleculare este folosită în teoria grafurilor, în care legăturile care leagă atomii sunt considerate o cale care este parcursă de la un atom la altul. Luați în considerare Figura 2-11 care conține o-fenilalanină și reprezentarea sa grafică cu hidrogen suprimat. Numerarea este arbitrară și nu se bazează pe regulile de nomenclatură IUPAC sau *Clieitiieul Abstracts* . O masă de conectivitate. Tabelul 2 10, este construit.

Tabelul 2-10 este un tabel de conectivitate bidimensional pentru molecula de fenilalanină suprimată cu hidrogen. Nu este implicată nicio reprezentare tridimensională. Mai mult, acest tip de tabel de conectivitate va fi același pentru moleculele cu atomi asimetrici (t> versus i.) sau pentru cele care pot exista în mai multe conformații (adică configurația „scaun” versus „barcă” . *anti* versus *gauche* versus e*clipsed}).*

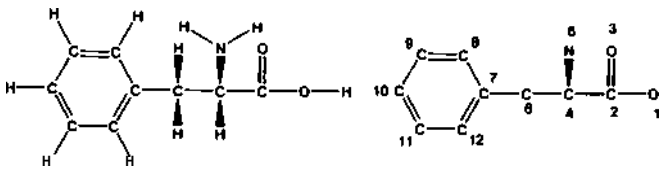
Teoria grafurilor nu se limitează la căile urmate de legăturile chimice. În forma sa cea mai pură, atomii din inelul fenil al fenilalaninei ar avea căi care leagă atomul 7 cu atomii 9, 10. 11. și 12: atomul 8 cu atomii 10, Il. și 12; atomul 9 cu atomii 11 și 12; și atomul 10 cu atomul 12. De asemenea, graficul în sine nu poate diferenția nici unul, nici dublu . și triple legături și nici tipul de atom (CO și N în

TABLE 2-9 Coefficients for Substituents in a Set of Acetylcholinesterase Inhibitors*

R, ’ CH,. C-H,. OCH,. OC.H,. 0C<H. 0C(CH,)$_4$
R, = OCH.,. OC;H,. OC.H,. OC(CH.),.. OC$_4$H„
R, = -OtC^HZ—NO,). -O(C«H$_4$)l3-NO,l. -OICAJH-MO;)
R. = O. S

R,		Rj		Ra		R<	
Mcthvl	0.720	Methoxy	-0,598	2-Nùni|iheiu»xy	0,856	Oxa	0,052
Ethyl	-0.167	Ethoxy	0.186	3«Nitrophcnoxy	-1.134	Thu»	1.673
Ethoxy	-0.168	Propoxy	0.543	4-Nilwplwtwxy	0.611		
Propoxy	- 0.405	Isopropoxy	—0.164				
Isopropoxy	-1,267	Butoxy	0.786				

lawn Waiua, K . Mahgct. M , .mil Ccladnik, M. The use ol h«-Witwn model on investigating Ihe relationship between the ehetnteal vtrueiuie and selceti.il, of drug, In Kucha, M. ted.). QSAR in Design of Bioactive Molecules Barcelona. J R. Pious, 1984.
‘Ccmhibuti’m from the hace molecule = 5 143



Graficul tuturor atomilor Graficul H-suprimat

Figura 2-11 ■ Reprezentarea grafică a fenilalaninei cu hidrogen suprimat

□-Fenilalanina

exemplu de fenilalanina). Tabelele de conectivitate pot fi codificate pentru a indica tipul de legătură.

Cea mai comună aplicație a teoriei grafurilor folosită în chimia medicinală este numită *conectivitate moleculară.* Limitează căile către legăturile chimice reale ale mnlcculului. Tahlc 2-11 prezintă mai multe căi posibile pentru fenilalanină, inclusiv căi liniare și clustere sau ramificare. Valorile numerice pentru fiecare cale nr cale-cluster se bazează pe numărul de legături non-hidrogen la fiecare atom. Să examinăm atomul de oxigen I. Există o singură legătură nonhidrogen și conectează atomul de oxigen I la atomul de carbon 2. Formula este rădăcina pătrată reciprocă a numărului de legături. Pentru oxigenul I. valoarea conectivității este I. Pentru oxigenul carbonil 2. este 2" $^{I/2}$. sau 0,707. Rețineți că nu există nicio diferență între oxigenul I și azot 5. Ambele au doar o legătură nnnhidrogen și o valoare a conectivității de I. În mod similar, există nn diferențe de valori pentru un carbonil oxigen și o conectivitate analâ, fiecare având două conectivități anal. ue pentru un arc rădăcinile pătrate reciproce ale produselor fiecărei căi Fnr calea de ordinul doi 2C-4C-6C rădăcina pătrată rece (3 x 3 x 2) $^{\vee}$ " este 4,243. Valorile pentru fiecare ordine de cale sunt calculate și însumate.

După cum s-a menționat mai sus, metoda descrisă până acum nu poate face distincția între atomi care au același număr de honzi non-hidrogen. O metodă pentru a distinge heteroatomii unul de altul și atomii de carbon este folosită pe diferența dintre numărul de electroni de valență și posibilii atomi de hidrogen (care sunt suprimați în grafic). „Va-

Termenul de conectivitate „de valență" pentru un alcool oxigen ar fi 6 electroni de valență minus hidrogen sau 5. Termenul de conectivitate „de valență" pentru un azot de amină primară ar fi 5 electroni de valență minus 2 hidrogeni, sau 3. Există o varietate de modificări suplimentare care sunt făcute pentru a diferenția în continuare atomii și mediile lor moleculare .

Au fost obținute excelente ecuații de regresie folosind indici lopnlogici. Un prnblcm interpretează ceea ce înseamnă. Este lipofilitatea, hulk steric sau termeni electronici care deAnc activitatea? Indicii topologici pot fi corelați cu toți acești descriptori fizici comuni. O altă problemă este că este dificil să se folosească ecuația pentru a decide ce modificări mnlcculare pot fi făcute pentru a spori activitatea în continuare, din nou din cauza ambiguităților în interpretarea fizico-chimică. Ar trebui chimistul medicinal în pliul nr să scadă lipofilitatea într-o anumită locație a moleculei? Ar trebui să crească sau să scadă anumite substituenți? Pe de altă parte, indicii topologici pot fi foarte valoroși în schemele de clasificare care sunt descrise mai jos. Ei descriu structura în termeni de inele, ramificare. Flexibilitate etc.

Metode de clasificare

Pe lângă analiza de regresie, există și alte tehnici statistice utilizate în proiectarea medicamentelor. Acestea At sub statisticile multivariate classiAcatinn nf și includ analiza discriminantă.

TABLE 2–10 Connectivity Table for Hydrogen-Suppressed Phenylalanine

Atom	O-1	C-2	O-3	C-4	N-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12
O-1		X										
C-2	X		X	X								
O-3		X										
C-4		X			X	X						
N-5				X								
C-6				X			X					
C-7						X		X				X
C-8							X		X			
C-9								X		X		
C-10									X		X	
C-11										X		X
C-12							X				X	

TABLE 2-11 Examples of Paths Found in the Phenylalanine Molecule

1st Order Path	2nd Order Path	3rd Order Path	4th Order Path	5th Order Path	Path-Cluster
IO-2C 2CJO	IO-2C-3O IO-2C-4C	IO-2C-4C-6C 3O-2C-4C-5N	IO 2C-4C-6C-7C 3O-2C-1C-6C7C	IO 2C 4C -6C-7C-8C IO-2C-4O-6C-7C-I2C	IO-2C-JO-IC 2C-4C-5N-6C
2C-4C 4C-5N	3O-2C4C 2C-4C-5N	3O-2C-4C-« IO-2C4C.5N	2C-4C-6C-7C-8C 2C-4C-6C-7C-12C	2C-4C-ftC-7C-8C-9C 2C-4C-6C-7C-12C-1IC	6T-7C-8C-I2C
4C-6C	2C«	2C-4C-6C-7C	4C6C.7C-8C.9C	3O-2C-IC«'-7C-8C	
60 7C 7C-8C	5N-4C-6C 4C-6C-7C	5N-4C6C-7C 4C-6C-7C-BC	4C-6C-7C-I2C-IIC 5N-4C-6C-7C-8C	3O-2C-tC-f>C-7C-I2C 4C-6C-7C-KC-9CI0C	
8C-9C	6C-7C-KC	4C-6C-7C-I2C	5N-4C-6C-7C-I2C	4C-OC-7CI2C-IIC-IOC	
7C I2C	6C-7C-I2C	6C-7C-8C-9C	6C-7C-8C-9C.fOC	5N-K:.6C-7C-«C-9C	
9C IOC	7C-SC-QC	6C-7C-I2C-I IC	6C-7C-I2C-IIC-10C	5N-4C-6C-7C-I2C-1IC	
UK'-1 IC IIC-I2C	7C-I2C-IIC «C-9C-10C	7C-8C-9CI0C 7C-I2C-I1C-1OC	7C-8C9C-1I)CIIC 7C-12C-I1C-I0C-9C	hC-7C.HC-9C-IOC.|IC 6C-7C-I'C-IIC-IIK:	
	9GIÜC-IIC IÜC-1IC-12C	8C-9C-I0C-IIC 9C-I0C-IIC-I2C	8C-9C-10C-IIC.I2C	7C-8C-9C-I0C-I1C-I2C 7C-I2CIIC1IJC-9C-HC'	

analiza componentelor principale și recunoașterea modelelor. Acesta din urmă poate consta într-un amestec de metodologii statistice și nestatistice. Scopul este de obicei de a încerca să se stabilească ce parametri fizico-chimici și atributele structurale contribuie la o clasă sau tip de activitate biologică. Apoi, substanțele chimice sunt clasificate în grupe, cum ar fi cancerigene/necarvinogene. umflat/amar. activ/inactiv. și deprimant/stimulant.

Termenul *multivariat* este utilizat datorită varietății și numărului mare de variabile independente sau descriptore care pot fi utilizate. Sunt utilizați aceiași parametri fizico-chimici observați în analizele QSAR, dar, în plus, software-ul din programele de calculator „scurcă" molecula în substructuri. Aceste fragmente structurale devin și ele variabile . Exemple de substructuri tipice utilizate includ carbonili, enone. conjugare, inele de diferite dimensiuni și tipuri. Modele de N-substituţie şi modele de substituție alifatică, cum ar fi 1,3- sau 1,2-disubstituite. Rezultatul final este că chiar și pentru o moleculă de dimensiuni moderate, tipică majorității dnig-urilor. pot exista 50 până la 100 de variabile.

Tehnica este de a dezvolta un set mare de substanțe chimice bine caracterizate în ceea ce privește activitatea biologică care va fi prezisă. Acesta este cunoscut sub numele de *xet de antrenament.* În mod ideal, ar trebui să conțină sute, dacă nu mii, de compuși, împărțiți în tipuri active și inactive. În realitate, se studiază seturi mai mici de 100. Majoritatea acestor investigații sunt retrospective în care anchetatorul localizează seturi mari de date din mai multe surse. Aceasta înseamnă că testarea biologică a urmat probabil protocoale diferite. De aceea, tehnicile de clasificare tind să evite utilizarea variabilelor continue, cum ar fi EDso. LDso. și MIC. În schimb, sunt folosite puncte finale arbitrare, cum ar fi activ sau inactiv, stimulant sau deprimant, dulce sau acru.

Odată ce setul de antrenament este stabilit, se realizează tehnica multivariată. Algoritmii sunt proiectați pentru a grupa elementele comune de bază și pentru a selecta variabilele care au cea mai mare influență asupra activității biologice. Abilitatea de predicție este apoi testată cu un set de spațiu dimensional similar cu cele utilizate în 3D-QSAR (sec mai jos). Din ce în ce mai mult, bazele de date cu compuși existenți sunt scanate pentru molecule care posedă ceea ce par a fi parametrii doriti. Dacă scanarea are succes, compușii despre care se preconizează că sunt activi oferă punctul de plecare pentru sinteza noilor compuși pentru testare. Se pot găsi paralele între căutarea bazelor de date chimice și screeningul surselor de plante, animale și microbiene pentru noi compuși. Deși metodologiile statistice și de recunoaștere a modelelor au fost utilizate de foarte mult timp, mai trebuie efectuate cercetări considerabile privind utilizarea corectă a acestora și este necesară testarea suplimentară a puterii lor predictive. Scopul scanării - bazelor de date cu compuși deja sintetizați pentru a selecta compuși pentru evaluarea farmacologică va necesita o dezvoltare suplimentară considerabilă a diferitelor tehnici multivariate.

testare de compuși care au fost supuși acelorași teste biologice utilizate pentru

set de antrenament. Pentru ca modelul de clasificare să fie valid, investigatorul trebuie să selecteze seturi de date ale căror rezultate nu sunt intuitive evidente și nu ar putea fi clasificate de către un chimist medical calificat. Efectuate corect, metodele de clasificare pot identifica descriptori structurali și fizico-chimici care pot fi predictori și determinanți puternici ai activității biologice.

Există mai multe exemple de aplicații de succes ale acestei tehnici." Un studiu a constat dintr-un grup divers de 140 de tranchilizante și 79 de sedative supuse unui studiu de clasificare în două direcții (tranchilizante versus sedative). Tipurile de inele au inclus fenotiazine, indoli, benzodiazepine, barbiturice, difenilmetani și o varietate de descriptori inițiali ai clicinilor . Unsprezece dintre acești descriptori au avut o utilizare intermediară și 4 au fost de o valoare redusă antrenament Setul trebuie să fie reprezentativ pentru populația de substanțe chimice care urmează să fie evaluate. Într-adevăr, este importantă repetarea studiului pe diferite seturi de antrenament selectate aleatoriu.

Tehnicile de clasificare se pretează la studiile lipsite de date cantitative. O problemă de clasificare interesantă a implicat stimulente olfactive, în care scopul era selectarea substanțelor chimice care aveau un miros de mosc. Un grup de 300 de compuși unici a fost selectat dintr-un grup de odorante care a inclus 60 de odorante de mosc plus 49 de camfor. 44 floral. 32 eterice, 41 mentă. 51 de mirositoare înțepătoare și 23 putrede. Inițial . Au fost evaluați 68 de descriptori. În funcție de abordare , numărul de descriptori a fost redus la 11 la 16. constând în principal din tipuri de obligațiuni. Folosind acest număr mic, cele 60 de odorante de mosc au putut fi selectate dintre restul de 240 de compuși, cu o precizie de 95 până la 97%.

Utilizarea tehnicilor de clasificare în chimia medicinală s-a maturizat de-a lungul anilor de utilizare a genenilului. Tipurile de descriptori s-au extins la măsurători spațiale în trei

CHIMIE COMBINATORIALĂ

Elegant ca tehnicile statistice descrise mai sus. scopul rămâne acela de a sintetiza un număr mare de compuşi, astfel încât produsele comercializabile promiţătoare să nu fie ratate. În acelaşi timp, testele tradiţionale sintetice şi biologice sunt foarte costisitoare. Acest lucru a condus la tehnica numită *chimie combinatorie.* Acesta din urmă utilizează biblioteci de substanţe chimice care reacţionează cu o moleculă de bază sau de bază într-un număr mic de etape sintetice definite. Reveniţi la cele două exemple prezentate cu discuţia despre analiza Free-Wilson de mai sus. Deoarece este luat în considerare numărul de substituenţi diferiţi, sunt posibili literalmente mai mult de 10.000 de compuşi. Amintiţi -vă că chimistul medicinal poate selecta subseturi de substituenţi care variază în lipofilitate, volum steric, efecte de inducţie şi rezonanţă şi poate utiliza cele patru reguli pentru plasarea şi utilizarea substituenţilor. Dacă acest proces este realizat în mod corespunzător, se va obţine un număr relativ mic de compuşi care arată importanţa dublă a fiecăruia dintre parametrii fizico-chimici evaluaţi la fiecare poziţie asupra moleculei şi efectul fragmentelor specifice în fiecare poziţie. Această abordare „raţională" a proiectării medicamentelor presupune că există o anumită înţelegere a receptorului ţintă şi că există o moleculă de plumb, numită în mod obişnuit *moleculă prototip.* Un exemplu clasic este inhibitorul de dihidrofolatc reductază metotrexat, care a fost unul dintre prototipurile pe care laboratorul le-au folosit pentru a sintetiza şi a testa noi inhibitori. Un alt exemplu este benzodiazepina, care are o structură definită a cărei activitate variază în funcţie de substituenţi.

Dar situaţia în care se ştie puţin despre mecanismele care provoacă procesul bolii? Până de curând, aceasta a fost situaţia normală atunci când se caută noi molecule cu răspunsul farmacologic dorit. Odată cu descoperirea penicilinei, sa realizat că microorganismele produc „antibiotice". Acest lucru a început depistarea produselor microbiene, în căutarea de noi antibiotice. Într-o manieră similară, mii de compuşi sintetici şi extracte de plante au fost verificate pentru activitatea anticancer. Unii au numit acest design „irațional" de medicamente, dar a produs majoritatea medicamentelor prescrise în prezent. Această abordare este, de asemenea, foarte costisitoare, mai ales atunci când se realizează costul pentru sintetizarea, izolarea şi testarea fiecărui compus nou, plus timpul şi cheltuielile necesare pentru a lua o compoziţie activă.

testul de eficacitate şi siguranţă înainte de lansarea sa către publicul larg să fie aprobat de agenţiile guvernamentale de reglementare.

Chimia combinatorie este o metodă de reducere a costului descoperirii de medicamente în care scopul este de a găsi noi piste sau compuşi prototip sau de a optimiza şi rafina relaţiile structură-activitate.'" ' Bibliotecile de fragmente chimice „reactive" oferă diversitatea chimică a produselor care vor fi analizate pentru activitate. Chimia este elegantă, dar relativ simplă, prin aceea că aceleaşi câteva reacţii sunt necesare pentru a face mii de compuşi dintr-o anumită serie . Reacţiile trebuie să fie curate şi reproductibile şi să aibă randamente mari. Adesea, sunt utilizate metode sintetice în stare solidă în care compuşii sunt „crescut" pe suport polimeric. Robotica poate fi folosită pentru a reduce şi mai mult costul sintezei. Testarea biologică poate fi, de asemenea, automatizată într-un proces numit *screening cu randament ridicat,* care poate evita zeci până la sute de structuri simultan. De multe ori este posibil să se profite de tehnicile de clonare a genelor, să se cloneze receptorul dorit . şi măsuraţi legarea compuşilor nou sintetizaţi la receptorul donat.

Pentru a menţine concentrarea asupra structurilor necesare, teoria informaţiei a fost utilizată pentru a construi bibliotecile de substituenţi. Aceste biblioteci tind să maximizeze diversitatea chimică în ceea ce priveşte parametrii fizico-chimici. Multe dintre aceste biblioteci sunt vândute comercial de Arms specializată în această tehnică. Metodologiile sintetice acoperă spectrul de la producerea a mii de compuşi relativ puri până la producerea de amestecuri de compuşi care sunt testaţi ca amestecuri. Desigur, amestecurile pot fi dificil de clasificat şi poate fi dificil să se determine care produse din amestec sunt active şi care sunt inactive. Au fost dezvoltate metode elegante care „etichetează" chimic fiecare compus cu o mică peptidă, nucleotidă sau altă moleculă mică care este inertă farmacologic. Când se obţin amestecuri de produse, acestea sunt verificate pentru activitate. Sunt păstrate numai acele amestecuri care sunt active biologic. Într-un proces numit *deconvoluţie,* sinteza se repetă într-o manieră iterativă, producând amestecuri mai mici şi uneori suprapuse . Screening-ul se repetă până când sunt identificaţi compuşii activi. Examinaţi Tabelul 2-12. Această schiţă simplificată arată modul în care patru paşi vor identifica cele trei componente active într-o investigaţie cu 20 de compuşi. (Reţineţi că procesul combinatoriu real va produce sute sau mii de compuşi pentru testare.)

Să presupunem că proiectul necesită sintetizarea a 20 de compuşi, de la A la T. În loc să se efectueze 20 de sinteze distincte urmate de 20 de experimente de screening separate, toate care pot dura săptămâni, sunt efectuate patru sinteze combinatorii astfel încât să se obţină patru amestecuri care conţin compuşi Ave fiecare. Sunt reţinute doar cele trei amestecuri care au rezultat pozitiv în testul de screening. Sinteza se repetă producând amestecuri Ave din trei componente fiecare, iar testarea se repetă. De data aceasta se efectuează încă şase sinteze, producând amestecuri cu două componente suprapuse şi se repetă aşa cum se spune. Acum este posibil să se determine că compuşii BH şi N sunt activi. În loc de 20 de sinteze şi 20 de teste, au fost necesare doar 15. În plus, purificarea consumatoare de dme a fiecărui amestec nu a fost necesară. Procesul Titis este foarte asemănător cu cel efectuat de chimiştii de produse naturale . Ţesutul microbian, vegetal sau animal este extras cu o varietate de solvenţi, începând cu hidrocarburile nepolare.

TABELUL 2-12 Schema de deconvoluție simplificată pentru un ecran de chimie combinatorie cu 20 de compuși

A|B'|c|D|E|F|G|H [a] |I|J|K|L|M|N ˙|O|P|Q|R|5 |^T

Efectuați sinteza producând turnee amestecuri cu cinci componente.
Cereți amestecurile.

AB°CDE | FGH°IJ | KLM°NU | PQRST

Păstrați doar cele trei amestecuri care conțin componente active.
Repetați sinteza producând amestecuri cu trei componente și repetați screening-ul.

AB*CI DEF I GH°I | JKL | MN*O

Aruncați amestecurile inactive.
Repetați sinteza producând produse suprapuse cu două componente și repetați screening-ul.

AB" | B*C | GH* | H*I | N [J] O

Doar compușii B, H și N trebuie să fie caracterizați chimic.

" Irulii'utcj un compus udhc

și se termină cu un alcool sau apă, iar fracțiile sunt verificate pentru activitate. Sunt reținute doar fracțiile active. Aceştia din urmă sunt fracționați mai atent, folosind teste biologice pentru a urmări purificarea. Fie în sinteza combinatorie , fie în izolarea produsului natural, odată ce compușii activi sunt identificați, scalc mai mare. pot fi realizate sinteze mai concentrate, utilizând design experimental derivat din QSAR și/sau - modelare moleculară (sec mai jos) pentru a produce compuși diferiți de cei produși din biblioteca combinatorie de fragmente chimice.

Alte metode care sunt utilizate în mod obișnuit în chimia combinatorie includ atașarea structurilor de compoziție cunoscută la bile de polistiren (un compus per sferă) sau sintetizarea structurilor pe o matrice de dimensiunea unui microcip în care locația compusului îi conferă identitatea. Aceasta din urmă se numește *sinteză adresabilă spațial.* Acest subiect este tratat mai detaliat în Capitolul 3.

MODELARE MOLECULARĂ (PROIECTARE A MEDICAMENTELOR ASISTĂTĂ DE CALCULATOR)

Costul scăzut al computerelor desktop puternice îi oferă chimistului medical capacitatea de a „proiecta" molecula pe baza unei potriviri estimate pe un receptor sau să aibă caracteristici spațiale similare găsite în compusul de plumb prototip. Desigur, aceasta presupune că structura moleculară a receptorului este cunoscută suficient de detaliat pentru o estimare rezonabilă a formei sale tridimensionale. Când se cunoaște o bună înțelegere a geometriei sit-ului activ, bazele de date care conțin coordonatele tridimensionale ale substanțelor chimice din baza de date pot fi căutate rapid prin programe de calculator care selectează candidații susceptibili de a se potrivi în situl activ. După cum se arată mai jos, au existat câteva succese dramatice cu utilizarea acestei abordări, dar mai întâi trebuie să înțelegeți interacțiunile ligand (medicament)-receptor și analiza conformațională.

Interacțiuni medicament-receptor

În acest moment, să presupunem că medicamentul a intrat în circulația sistemică (Fig. 2-1). trecut prin bara lipidică

rieri. și acum urmează să ia contact cu receptorul. După cum este ilustrat în Reacția 2-1. acesta este un proces de echilibru. O bună capacitate de a se potrivi cu receptorul favorizează legarea și răspunsul farmacologic dorit. În schimb, o potrivire slabă favorizează reacția inversă. Cu doar o cantitate mică de medicament legată de receptor, va avea un efect farmacologic mult mai mic. Într-adevăr, dacă cantitatea de droguri către receptor este prea mică, este posibil să nu existe un răspuns perceptibil. Multe variabile contribuie la legarea unui medicament de receptor. Acestea includ clasa structurală, forma tridimensională a moleculei și tipurile de legături chimice implicate în legarea medicamentului la receptor.

Majoritatea medicamentelor care aparțin aceleiași clase farmacologice au anumite caracteristici structurale în comun. Barbituricele acționează asupra receptorilor specifici ai SNC, provocând efecte depresive; hidantoinele acționează asupra receptorilor SNC, producând un răspuns anticonvulsivant: benzodiazepinele se combină cu receptorii acidului y-aminobutiric (GABA), rezultând activitate anxiolitică: steroizii pot fi împărțiți în clase precum corticosteroizi , steroizi anabolizanți, progestative. și estrogeni, fiecare acționând asupra unor receptori specifici; agenții antiinflamatori nesteroidieni inhibă enzimele necesare pentru cascada de prostaglandine: penicilinele și cefalosporinele inhibă enzimele necesare pentru a construi peretele celular bacterian; iar tetraciclinele acționează asupra ribozomilor hacteriani.

Receptor

Odată cu izolarea și caracterizarea receptorilor devenind o întâmplare comună, este greu de realizat că conceptul de receptori a început ca un postulat. Și-a dat seama devreme că moleculele cu anumite caracteristici structurale ar elucida un răspuns biologic specific. Modificări foarte ușoare ale structurii ar putea determina modificări semnificative ale activității biologice. Aceste variații structurale ar putea crește sau scădea activitatea sau pot schimba un agonist într-un antagonist. Această interpretare timpurie și fundamental corectă a cerut ca medicamentul (ligand) să se potrivească pe o suprafață (receptorul) care avea cerințe structurale destul de stricte pentru legarea corectă a medicamentului. Modelul de receptor inițial a fost folosit pe un concept rigid de blocare și cheie, cu tracțiunea (cheia) încadrată într-un receptor (lacăt), a fost folosit pentru a explica de ce anumite elemente structurale

atributele produc o acțiune farmacologică previzibilă. Acest mixici este încă util, deși trebuie să ne dăm seama că atât medicamentul, cât și receptorul pot avea o flexibilitate considerabilă. Grafica moleculară, folosind programe care calculează conformațiile preferate ale medicamentului și receptorului, arată că reccptnr-ul poate suferi o ajustare în structura tridimensională atunci când medicamentul intră în contact. Folosind limbajul din era spațială . medicamentul „se acoperă" cu receptorul.

Receptorii mai complecși sunt acum în curs de desfășurare. caracterizat . și clonat. Primii receptori care au fost izolați și caracterizați au fost situsurile reactive și de reglare ale enzimelor. Acetilcolinesteraza, dihidrnfnlatc reductază, angintensina și enzima de transformare a proteazei HIV sunt exemple de enzime în care au fost modelate situsurile active

(receptorii). Majoritatea receptorilor de medicamente sunt probabil receptori pentru liganzi naturali utilizaţi pentru a regla biochimia şi funcţia celulară şi pentru a comunica între celule. Receptorii includ o regiune relativ mică a unei macromolecule, care poate fi o enzimă izolată, o componentă structurală şi funetinală a unei membrane celulare sau o substanţă intracelulară specifică, cum ar fi o proteină sau un acid nucleic. Regiunile specifice ale acestor macromolecule sunt vizualizate ca fiind orientate în spaţiu într-o manieră care permite grupărilor lor funcţionale să interacţioneze cu grupările funcţionale centrale ale medicamentului. Această interacţiune iniţiază modificări ale structurii şi funcţiei - macromoleculei, care conduc în cele din urmă la răspunsul biologic nb-scrvablc. Conceptul de zone funcţionale integrate spaţial care formează un receptor duce direct la cerinţe structurale specifice pentru grupurile funcţionale ale unui medicament, care trebuie să completeze receptorul.

Acum este posibil să izolaţi receptorii legaţi de membrană, deşi este încă dificil de elucidat chimia lor structurală . deoarece odată separat de membranele celulare, aceşti receptori îşi pot pierde forma nativă. Acest lucru se datorează faptului că membrana este necesară pentru a menţine receptorul în structura sa terţiară corectă. O metodă de izolare a receptorului este cromatografia de afinitate. În această tehnică, un ligand, adesea o moleculă modificată de medicament cunoscută pentru a se combina cu receptorul, este ataşată la o fază de suport cromatografică. O soluţie care conţine receptorul dorit este trecută peste această coloană. Receptorul se va combina cu ligand. Este obişnuit să se adauge o grupare reactivă chimic la medicament, având ca rezultat legarea covalentă a receptorului şi a medicamentului cu fiecare dintre ele. Complexul medicament-receptor este spălat din coloană şi apoi caracterizat în continuare.

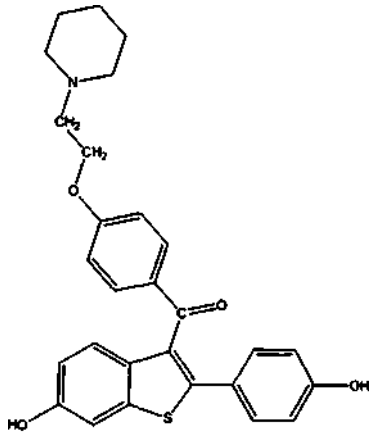
O tehnică mai recentă foloseşte ADN recombinant. Gena pentru receptor este localizată şi donată. Este transferat într-o bacterie, drojdie sau animal, care apoi produce receptorul în cantităţi suficient de mari pentru a permite studii suplimentare. Uneori este posibil să se determine secvenţa ADN a genei donate. Folosind acizii end fnr aminn genetici, secvenţa de aminoacizi a componentei proteice a receptorului poate fi determinată, iar receptorul apoi modelat, producând o formă tridimensională estimată. Modelul receptorului a fost modelul pentru proiectarea de noi liganzi. Cartografierea genomului a crescut foarte mult receptorii de informaţie nn. Pe lângă genomul uman, compoziţia genetică a virusilor, bacteriilor, ciupercilor şi paraziţilor a crescut locurile posibile de acţiune a medicamentelor. Noul domeniu al proteomicii studiază proteinele produse de genele structurale.

Discuţia de mai sus din acest capitol subliniază faptul că membrana celulară este o structură foarte organizată, dinamică, care interacţionează cu molecule mici în moduri specifice; accentul său este pus pe componenta dublu strat lipidic a acestei structuri complexe. Componentele receptorilor ale membranelor par a fi în principal proteine. Ele constituie o regiune foarte organizată a membranei celulare. Acelaşi tip de specificitate moleculară observată în proteine precum enzimele şi anticorpii este, de asemenea, o proprietate a receptorilor de medicamente. Natura legăturii amidice din proteine oferă o oportunitate unică pentru formarea de multiple legături interne de hidrogen, precum şi formarea internă a legăturilor hidrofobe, van der Waals şi ionice prin grupări de lanţ lateral, conducând astfel de structuri organizate precum helixul, care conţine aproximativ patru reziduuri de aminoacizi pentru fiecare tură a helixului. O structură de proteine organizată ar menţine lanţurile laterale de aminoacizi în poziţii relativ fixe în spaţiu şi disponibile pentru interacţiuni specifice cu o moleculă mică.

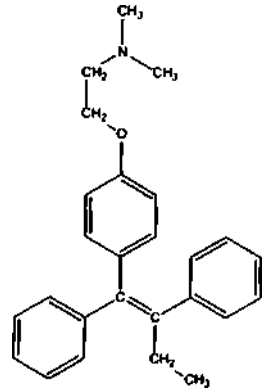
Proteinele pot adopta multe conformaţii diferite în spaţiu fără a-şi rupe vârstele legăturii amidice covalente . Ele pot trece de la structuri foarte înfăşurate la structuri parţial dezorganizate, cu părţi ale mnleculei existente în structuri „lanţ randnm" sau „foaie pliată", dependente de mediu. În mnnolaycr a unei membrane celulare, interacţiunea unei molecule străine mici cu o proteină organizată poate duce la o schimbare semnificativă a proprietăţilor structurale şi fizice ale membranei. Astfel de modificări ar putea fi evenimentele iniţiale în răspunsul ţesutului sau organului la un medicament, cum ar fi efectele de translocare a ionilor produse prin interacţiunea dintre acetilcolină şi receptorul colinergic.

Corpul mare de informaţii disponibile acum cu privire la relaţiile dintre structura chimică şi activitatea biologică susţine puternic conceptul de receptori flexibili. Potrivirea medicamentelor pe sau în macromolecule este rareori un proces absolut absolut, aşa cum este ilustrat de conceptul anterior de blocare şi cheie al unui receptor. Mai degrabă, legarea sau inserarea parţială a grupurilor de dimensiuni moderate pe sau într-o pungă macromnlccular pare să fie un proces continuu, cel puţin într-un interval limitat, aşa cum este indicat de creşterea şi scăderea frecventă a activităţii biologice pe măsură ce se urcă o serie omoloagă de medicamente. O serie de asocieri productive între medicament şi receptor pot fi ilustrate, ceea ce duce la răspunsuri agoniste, cum ar fi cele produse de medicamentele colinergice şi adrenergice. În mod similar, asocierile puternice pot duce la modificări neproductive ale configuraţiei macromoleculei, conducând la un răspuns antagnist sau blocant, cum ar fi cel produs de agenţii anticolinergici şi inhibitorii de protează HIV. Deşi unitatea structurală fundamentală a receptorului medicamentului este în general considerată a fi proteina, ea poate fi completată de asocierile sale cu alte unităţi, cum ar fi mucopolizaharidele şi acizii nucleici.

Oamenii (şi mamiferele în general) sunt nişte organisme foarte complexe care au dezvoltat sisteme de organe specializate. Nu este surprinzător faptul că receptorii nu sunt distribuiţi în mod egal în întregul corp. Acum se realizează că, în funcţie de organul în care este Incatat. aceeaşi clasă de receptori se poate comporta diferit. Acest lucru poate fi avantajos prin focalizarea terapiei medicamentoase pe un anumit sistem de organe, dar poate provoca, de asemenea, răspunsuri adverse la medicamente, deoarece medicamentul exercită două răspunsuri diferite pe baza locaţiei receptorilor. Un exemplu sunt modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen



Raloxifene



Tamoxifen

Figura 2-12 ■ SERM-uri selective .

(SERM-uri). Ele nu pot fi clasificate pur și simplu ca agoniști sau antagoniști. Mai degrabă, ei pot fi considerați agoniști și antagoniști variabili. Selectivitatea lor este foarte complexă deoarece depinde de organul în care se află receptorul.

Această complexitate poate fi ilustrată cu tamoxifen și raloxifen (Fig. 2-12). Tamoxifenul este utilizat pentru cancerul de sân sensibil la estrogen și pentru reducerea pierderii de hone din osteopoza . Din păcate, tratamentul prelungit crește riscul de cancer endometrial din cauza răspunsului -receptorilor uteri de estrogen. Astfel, tamoxifenul este un antag onist de estrogen în glanda mamară și un agonist în uter și os. Spre deosebire de aceasta, raloxifenul nu pare să aibă o mare proprietate agonistă în uter, dar, ca și tamoxifenul, este un antag onist la nivelul sânului și un agonist în os.

Există o mare varietate de fosfodiesteraze în tot organismul. Aceste enzime hidrolizează esterii fosfatici ciclici ai adenozin monofosfatului (cAMP) și guanozin monofosfatului (cGMP). Deși substraturile pentru această familie de enzime sunt cAMP și cGMP. există diferențe în site-urile active. Figura 2-13 ilustrează trei medicamente utilizate pentru tratarea disfuncției erectile (sildenafil, tadalafil și vardenafil). Aceste trei profită de diferențele dintre cerințele structurale ale locului activ dintre fosfodiester ase tip 5 și celelalte fosfodiesteraze. Ele au un rol important în menținerea unui stil de viață dorit: tratamentul disfuncției erectile cauzate de o varietate de afecțiuni medicale . Medicamentele TItc aprobate pentru această indicație au fost descoperite accidental. Scopul a fost de a dezvolta un tratament mai nou al anginei. Abordarea a fost de a dezvolta inhibitori de fosfodiesteraza care ar prelungi activitatea cGMP. Rezultatul final au fost medicamente care nu erau inhibitori eficienți ai fosfodiesterazei care ar trata angina, dar erau inhibitori eficienți ai celui găsit în corpus cavernosutn. Vasodilatația din acest organ duce la erecția penisului.

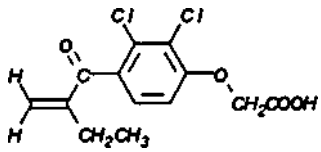
Interacțiunea tragere-receptor: forțe implicate

Un răspuns biologic este produs prin interacțiunea unei deșeuri cu un grup funcțional sau organizat de molecule.

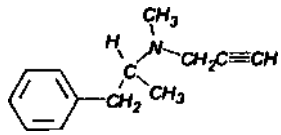
care poate fi numit *situsul receptorului biologic.* Interacțiunea Titis ar fi de așteptat să aibă loc prin utilizarea acelorași forțe de legătură ca și arcul implicat atunci când moleculele simple interacționează . Acestea, împreună cu exemplele tipice, sunt colectate în Tabelul 2-13.

Majoritatea medicamentelor nu posedă grupe funcționale de tip care să conducă la formarea rapidă a legăturilor covalente puternice și esențial ireversibile între receptorii de droguri și biologici . În cele mai multe cazuri, este de dorit ca medicamentul să părăsească locul receptor atunci când concentrația scade în fluidele extracelulare. Prin urmare, cele mai utile medicamente sunt ținute de receptorii lor prin legături ionice sau mai slabe. Când se doresc efecte relativ de lungă durată sau ireversibile (ex. antibac terial. anticancr). medicamentele care formează legături covalente cu receptorul sunt eficiente și utile. Agenții de alchilare, cum ar fi mușt arul cu azot utilizat în chimioterapia cancerului, oferă un exemplu de medicamente care acționează prin formarea de țevi covalente (vezi capitolul 12).

Formarea de legături covalente între medicament și receptor este baza conceptului lui Baker de *inhibare ireversibilă direcționată de situs aciv.* [14] Dovezi experimentale considerabile asupra naturii inhibitorilor enzimatici susțin acest concept. Compușii studiați posedă caracteristici structurale adecvate pentru asocierea reversibilă și foarte selectivă cu o enzimă. Dacă. în plus , compușii poartă grupări reactive capabile să formeze legături covalente, substratul poate fi legat ireversibil de complexul medicament-receptor prin formarea de legături covalente cu grupări reactive adiacente situsului activ. Medicamentul diuretic acid elhacrinic (sec Capitolul 18) este o cetonă a.^-nesaturată, despre care se crede că acționează prin formarea de legături covalente cu grupările sulfhidril ale sistemelor de transport ionic din tubii renali. Un alt exemplu de medicament care se leagă covalent de receptor este selegilina (vezi capitolul 14). un inhibitor al monoaminoxidazei-B. Alte exemple de formare de hond covalent între medicament și situsul receptorului biologic includ reacția arsenicilor și mercurialilor cu grupări cisteină sulfhidril, acilarea constituenților peretelui celular bacterian de către penicilină și fosforilarea fragmentului hidroxil serină la locul activ al colinesterazei de către fosfații organici.



Acid etacrinic



Sa I egi I ine

Rețineți că este de dorit ca majoritatea efectelor medicamentului să fie reversibile. Pentru ca acest lucru să se întâmple, forțele relativ slabe trebuie să fie implicate în complexul medicament-receptor, dar să fie suficient de puternice încât alte situsuri de legare să nu epuizeze în mod competitiv locul de acțiune. Compușii cu specificitate structurală ridicată pot orienta mai multe grupuri slab de legare, astfel încât însumarea interacțiunilor lor cu - grupuri complementare orientate în mod specific de pe receptor oferă o rezistență totală a legăturii.

suficient pentru o combinație stabilă. În consecință, medicamentele care acționează în virtutea specificității lor structurale se vor lega de situsul receptor prin legături de hidrogen, legături ionice, interacțiuni ion-dipol și dipol-dipol și forțe van der Waals și hidrofobe .

Având în vedere varietatea mare de grupuri funcționale găsite pe o moleculă de medicament și pe receptor, vor exista o varietate de forțe de legare secundare. Ionizarea la pH fiziologic ar avea loc în mod normal cu carboxilul, sulfonamido. și grupări amino alifatice, precum și gruparea de amoniu cuaternar la orice pH. Aceste surse de legături ionice potențiale se găsesc frecvent în medicamentele active. Diferențele de electronegativitate dintre atomi de carbon și alți atomi, cum ar fi oxigenul și azotul, duc la o distribuție asimetrică a electronilor (dipoli) care sunt, de asemenea, capabili să formeze legături slabe cu regiuni cu densitate electronică mare sau scăzută, cum ar fi ionii sau alți dipoli. Carbonil, ester, amidă, eter, nitril și grupări înrudite care conțin astfel de funcții dipolare se găsesc frecvent în locații echivalente în medicamentele specifice structurale.

Importanța relativă a *legăturii de hidrogen* în formarea unui complex medicament-receptor este dificil de evaluat. Multe medicamente posedă grupuri precum carbonil, hidroxil, amino și imino, cu capacități structurale de a acționa ca acceptori sau donatori în formarea legăturilor de hidrogen. Cu toate acestea, astfel de grupări ar fi de obicei solvatate cu apă.

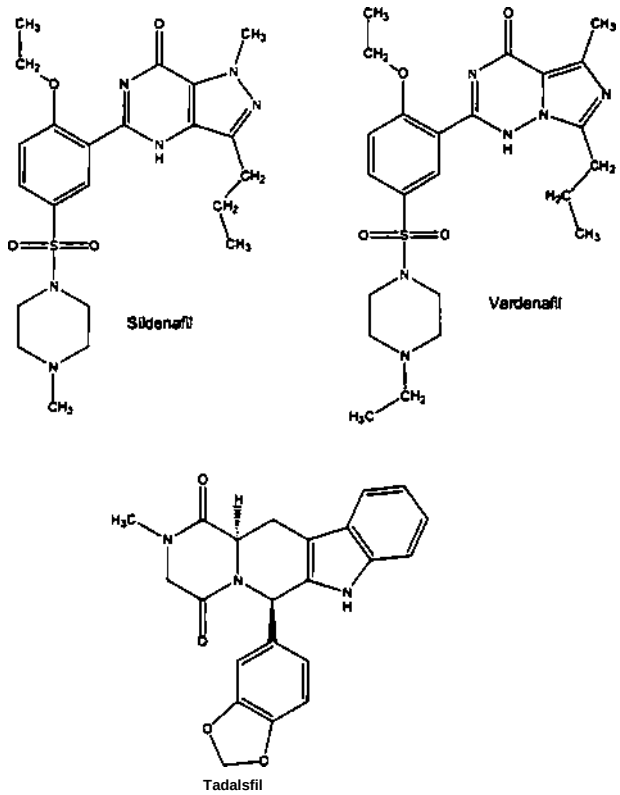
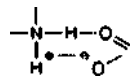
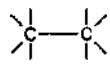


Figure 2-13 ■ Examples of phosphodiesterase type 5 inhibitors.

TABELUL 2-13 Tipuri de legături chimice

Tipul obligațiunii	Puterea de legare (kcal/mol)	Exemplu
Covalent	40-140	CH3 . OH
Reintorced ionic	)0	
ionic	5	
		R,N* —°I
Hidrogen	1-7	(-OH--O= \/ C -OH-II C / \
Ion-dipol	1-7	
		R_4N^*..... :NR_3
Dipol-dipol	1-7	I O=C ..... :NRj
0,5-1 a lui van der Waals		
Hidrofob	1	

Adaptat himi a uble în Albert. A' TOMCIIJ SELECTIV. New York. John Wilc> A tanc I1II6; ISA. See text

la fel ca grupele corespunzătoare de pe un receptor biologic. Ar fi de așteptat o schimbare netă relativ mică a energiei arborelui în schimbul unei legături de hidrogen cu o moleculă de apă cu una dintre medicament și receptor. Cu toate acestea, într-o combinație medicament-receptor, ar putea fi implicate mai multe forțe, inclusiv legătura de hidrogen, care ar contribui la stabilitatea interacțiunii. Acolo unde pot fi formate mai multe legături de hidrogen, efectul total poate fi considerabil, cum ar fi cel demonstrat prin stabilitatea proteinei pe helix și prin influența stabilizatoare a legăturilor de hidrogen între perechile de baze specifice din structura dublu-helicol a ADN-ului.

lui Van der Waals sunt forțe atractive create de polarizabilitatea moleculelor și sunt exercitate atunci când oricare doi atomi neîncărcați se apropie unul de celălalt foarte aproape. Forța lor este invers proporțională cu puterea a șaptea a distanței. Deși individual slab, însumarea forțelor lor oferă un factor de legătură semnificativ în compușii cu greutate moleculară mai mare. De exemplu, nu este posibilă distilarea alcanilor normali cu mai mult de 80 de atomi de carbon, deoarece energia de -80 kcal/mol necesară pentru a separa moleculele este aproximativ egală cu energia necesară pentru a rupe o legătură covalentă carbon-carbon. Structurile plate, cum ar fi inelele aromatice, se referă la apropierea apropiată a atomilor. Cu forțele lui van der Waals de -0,5 la I.() kcal/mol pentru fiecare atom, ar fi necesari aproximativ șase atomi de carbon (un inel benzenic) pentru a se potrivi cu puterea unei legături de hidrogen. Inelul aromatic

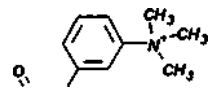
se găsește frecvent în tragerile active și o explicație rezonabilă pentru cerințele sale pentru multe tipuri de activitate biologică poate fi derivată din contribuțiile acestei suprafețe de ovăz la legarea lui van der Waals de o zonă de receptor plată corespunzătoare.

Legătura *hidrofobă* este un concept folosit pentru a explica interacțiunile atractive dintre regiunile nepolare ale receptorului și medicament. Explicații cum ar fi „fragmentul izopropil al medicamentului se încadrează într-o despicatură hidrofobă a receptorului compus din lanțurile laterale de hidrocarburi ale aminoacizilor valină, isolcucinc și leucină" sunt utilizate în mod obișnuit pentru a explica de ce un substituent nepolar într-o anumită poziție a moleculei medicamentului este important pentru activitate. De-a lungul anilor s-a dezvoltat conceptul de legături hidrofobe. A existat o controversă considerabilă cu privire la existența efectivă a obligațiunii. Argumentele termodinamice privind câștigul în tropie (scăderea stării ordonate) atunci când grupările hidrofobe provoacă o prăbușire parțială a structurii ordonate a apei de pe suprafața receptorului au fost propuse pentru a valida un model de legare hidrofobă. Există două probleme cu acest concept. În primul rând, termenul *hidrofob* implică repulsie. Termenul pentru atracție este *hidrofilitate.* În al doilea rând, și poate mai important, nu există o regiune cu adevărat lipsită de apă pe receptor. Acest lucru este valabil chiar și în zonele populate de lanțurile laterale de aminoacizi nepolare. O abordare alternativă este de a lua în considerare numai conceptul de hidrofilitate și lipofilitate. Moleculele de apă predominante solvată fragmente polare. strângând efectiv reziduurile nepolare unul spre celălalt.

Caracteristicile sterice ale medicamentelor

Indiferent de mecanismul final prin care medicamentul și receptorul interacționează, medicamentul trebuie să se apropie de receptor și să se potrivească strâns pe suprafața acestuia. Factorii sterici determinați de stereochimia suprafeței situsului receptor și de cea a moleculelor medicamentului sunt. prin urmare, de o importanță primordială în determinarea naturii și eficienței interacțiunii medicament-receptor. Cu posibila excepție a anestezicelor generale, astfel de medicamente trebuie să posede o specificitate structurală mare pentru a iniția un răspuns la un anumit receptor.

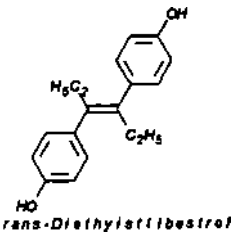
Unele caracteristici structurale contribuie la o rigiditate structurală ridicată a moleculei. De exemplu, inelele aromatice sunt plane, iar atomii atașați direct la aceste inele sunt menținuți în planul inelului aromatic. Prin urmare, azotul cuaternar și oxigenul carbamat atașate direct la inelul benzenic din inhibitorul de colinesterază neostigmină sunt limitate la planul inelului și, în consecință, se stabilește aranjarea spațială a cel puțin acestor atomi.



*NtostIgrnln**

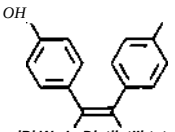
Pozițiile relative ale atomilor atașați direct la legături multiple sunt de asemenea fixe. Pentru legătura dublă rezultă izomeri *cis* și *trans* . De exemplu, dictylstilbcstrol există în două forme stereoizomerice fixe: riwu-dietilstilbcstrol este estro-

genic, în timp ce izomerul *cis* este doar 7% activ. În *trans* -dictilstiibestrol. Interacțiunile de rezonanță și interferența sterică minimă tind să mențină cele două inele aromatice și să conecteze atomii de carbon de etilenă în același plan.



trans-Diethylstilbestrol

HO OH

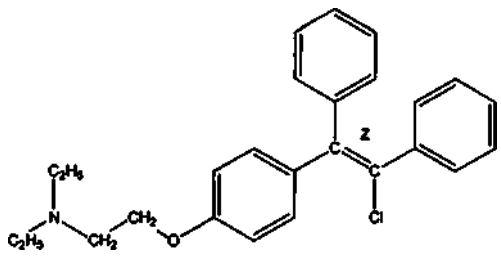


»iPi W cIs-DletilstIlbtstrol

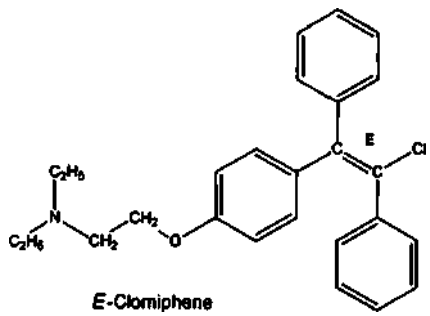
Izomerii geometrici, cum ar fi izomerii *cis* și *Irans* , dețin caracteristici structurale în diferite poziții relative în spațiu. Acești izomeri au, de asemenea, proprietăți fizice și chimice semnificativ diferite. Prin urmare, distribuțiile lor în mediul biologic sunt diferite, la fel ca și capacitățile lor pentru interacțiunea cu un receptor biologic într-o manieră specifică structural. Farmacopeea Statelor Unite recunoaște că există medicamente cu grupări de vinil a căror formă comercială conține atât izomerii *E* cât și *Z.* Figura 2-14 oferă patru exemple de aceste amestecuri.

Există diferențe mai subtile pentru izomerii *conformaționali* . La fel ca izomerii geometrici, aceștia există ca aranjamente diferite în spațiu pentru atomii sau grupurile dintr-o singură structură clasică. Rotația în jurul legăturilor permite interconversia izomerilor conformaționali. Cu toate acestea, o barieră energetică între izomeri este adesea suficient de mare pentru existența și reacția lor independentă. Diferențele de reactivitate a grupurilor funcționale sau interacțiunea cu receptorii biologici se pot datora diferențelor în cerințele sterice ale receptorilor. În anumite sisteme de inele semirigide, izomerii conformaționali prezintă diferențe semnificative în activitățile biologice. Metodele de calcul al acestor bariere energetice sunt discutate în capitolul 28.

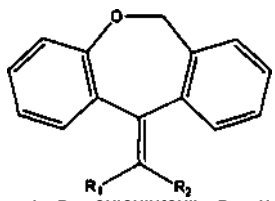
Lanțurile deschise de atomi, care formează o parte importantă a multor molecule de medicamente, nu sunt la fel de libere să-și asume toate conformațiile posibile; unele sunt preferate în mod specific. Sunt prezente bariere energetice la rotația liberă a lanțurilor, din cauza interacțiunilor atomilor nelegați. Forcxumple. atomii tind să se poziționeze în spațiu astfel încât să ocupe poziții eșalonate, fără doi atomi îndreptați unul spre celălalt (eclipsați). Interacțiunile nelegate în lanțurile polimetilence tind să favorizeze cele mai extinse *anti-* conformații , deși există și unele dintre - conformațiile *gauche* parțial extinse . Legătura intramoleculară între



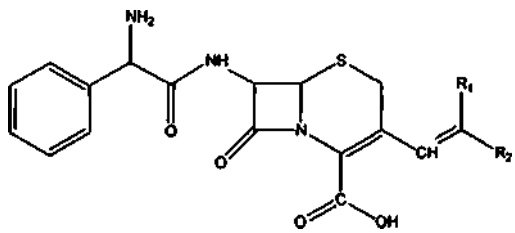
Z-Clomlfen



E-Clomiphene

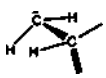


Z-DoxepIn: R, = CHjCHjNfCHjla; Ra ■ H E-DoxepIn: Ri ° H; Rj * CHACHaNICHjh

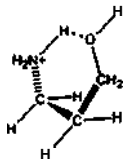


Z-CefprozII: RI«H;R !„CH 1 E-Cefprozil: R, = CH s ; RJ» H

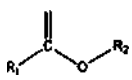
Figura 2-14 ■ Exemple de izomeri £ și *Z*



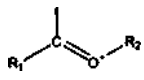
n-butsne *anti* conformatie



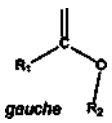
3-amlno-o-propanol conformatie *eclipsata*



anti

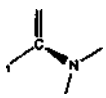


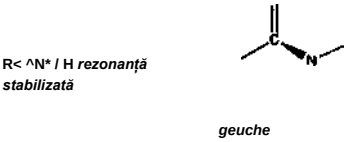
rezonanța stabilizată



gauche

Structura plană stabilizată a esterilor





R< ^N* / H *rezonanță stabilizată*

geuche

Structura plană stabilizată a amidelor

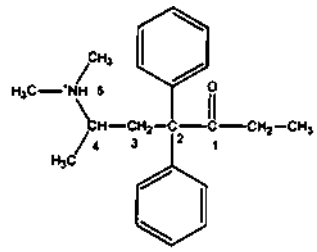
figura 2-15 ■ Efectul atomilor necarboni asupra configurației unei molecule

grupările substituente pot face favorabil ceea ce ar putea părea mai întâi a fi o conformație nefavorabilă.

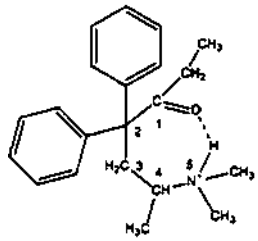
Introducerea altor atomi decât carbonul într-un lanț influențează puternic conformația lanțului (Fig. 2-l5). Din cauza contribuțiilor de rezonanță ale formelor în care o legătură dublă ocupă legăturile centrale ale esterilor și amidelor , este favorizată o configurație plană în care apare interferența sterica minimă a substituenților voluminosi. Prin urmare, un ester poate exista în principal în *anti,* mai degrabă decât în *gauche.* formă. Din același motiv, legătura amidă este în esență plană, substituenții mai voluminosi ocupând poziția *anti* . Prin urmare, legăturile de ester și amidă dintr-un lanț tind să mențină grupuri voluminoase într-un plan și să le separe cât mai mult posibil. Ca componente ale lanțurilor laterale ale medicamentelor, grupele ester și amidă favorizează lanțurile complet extinse și, de asemenea, adaugă caracter polar acelui segment al lanțului.

În unele cazuri, *interacțiunile dipol-dipol* par să influențeze structura în soluție. Metadona poate exista parțial într-o formă ciclică în soluție din cauza forțelor de atracție dipolare dintre azotul bazic și gruparea carbonil sau din cauza legăturilor de hidrogen dintre hidrogenul de pe azot și oxigenul carbonil (Fig. 2-16). În oricare dintre conformațiile, metadona poate să semene cu analgezicele puternice conformaționale mai rigide, inclusiv morfina, meperidina și analogii lor (vezi capitolul 23). și poate fi această formă care interacționează cu receptorul analgezic. Odată ce interacțiunea dintre medicament și receptorul său începe, o moleculă flexibilă de medicament poate adopta o conformație diferită de cea prevăzută din chimia soluției.

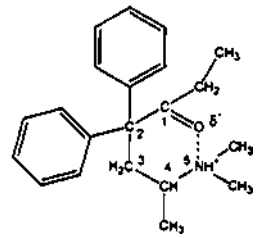
O legătură de hidrogen intramoleculară , formată de obicei între grupările hidroxi și amino donor și atomii acceptori de oxigen și azot, ar putea adăuga stabilitate unei anumite conformații a unui medicament în soluție. Cu toate acestea, în soluție apoasă, grupările donor și acceptor tind să fie



Methadone



Metadona stabilizată prin legături de hidrogen



Metadona stabilizată prin Interacțiuni dipolare

figura 2-16 ■ Stabilizarea conformațiilor prin forțe secundare de legătură.

legat de apă și un câștig mic în energia arborelui s-ar obține prin formarea unei legături intramoleculare de hidrogen, mai ales dacă ar fi introduși în proces factori sterici nefavorabili care implică interacțiuni nelegate. Prin urmare, piesele interne de hidrogen joacă probabil doar un rol secundar față de factorii sterici în determinarea distribuției conformaționale a moleculelor flexibile de medicament.

Grupuri donatoare de legături de hidrogen

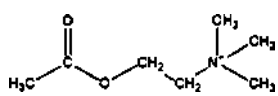
**2* *lei*

Grupări acceptoare de legături de hidrogen

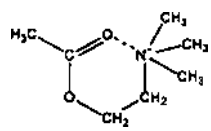
Flexibilitate conformațională și moduri multiple de acțiune

S-a propus că flexibilitatea conformațională a majorității nearohormoncilor cu lanț deschis. cum ar fi acetilcolina, epinefrina . serotonina, histamina și biomoleculele fiziologic active înrudite, permit producerea de efecte biologice multiple de către fiecare moleculă, în virtutea capacității lor de a interacționează într-o conformație diferită și unică cu diferiți receptori biologici. Astfel, s-a sugerat că acetilcolina poate interacționa cu receptorul muscarinic al nervilor parasimpatici postganglionari și cu acetilcolina - teraza în conformația complet extinsă și. într-o structură diferită, mai pliată, cu receptorii nicotinici la nivelul ganglionilor și la joncțiunile neuromusculare (Fig. 2-17).

Moleculele acclylcholinc-likc rigide conformațional au fost folosite pentru a studia relațiile dintre aceste variate conformații posibile ale acetilcolinei și efectele lor biologice (Fig. 2-17). (+Hr<nM-2-Acetoxiciclopropil iodură de trimetilanimoniu, în care atomul de azot qaaternar și grupările acetoxi l sunt ținute depărtate într-o conformație apropiată de cea a conformației extinse a acetilcolinei . a fost de aproximativ 5 ori mai activă decât acetilcolina în ceea ce privește efectul său muscarinic asupra tensiunii arteriale și muscarinic, ca efect muscarinic asupra câinelui asupra tensiunii arteriale și muscarinic. [15 Izomerul] *(+)-trans* a fost hidrolizat de acetilcolinesteraza la o rată egală cu viteza de hidroliză a acetilcolinei. A fost inactiv ca agonist nicotinic. În contrast , izomerul *(-)-trans* și izomerii mixți *(±)-cis* au fost activi 1/1/50 . acetilcolina în testele muscarinice pe ileonul de cobai și au fost inactivi ca agoniști nicotinici. În mod similar, relația *trans* - diaxială dintre azotul cuaternar și grupul acetoxi a dus la un răspuns muscarinic maxim și ritmul de hidroliză prin acetilcolinesteraza adevărată.

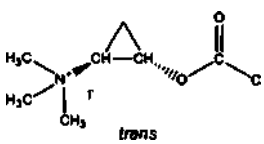


Extins

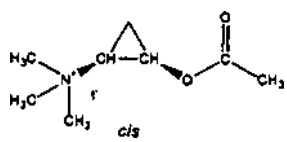


Quasl-ring

Acetilcolina

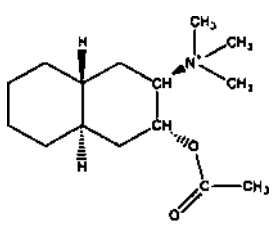


trans

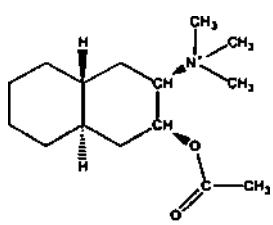


cis

Iodură de 2-acetoxiciclopropil liimetilamoniu



trans



cis

3-Trlmetilamonlum-2-acetoxidecelule

Figura 2-17 ■ Conformaţiile acetilcolinei (este reprezentat doar câte unul dintre cei doi izomeri *trans* şi *cis posibili*).

3-trimetilamnioniuni-2-acetoxidecaline. Aceste rezultate ar putea fi interpretate fie că acetilcolina acționa într-o conformație *trans* la receptorul muscarinic și nu acționează într-o conformație *cisoidă la receptorul nicotinic, fie că răspunsul nicotinic este foarte sensibil la efectele sterice* [ale] substituenților utilizați pentru orientarea moleculei. Această abordare în studierea receptorului colinergic este tratată mai detaliat în Capitolul 17.

Izomerie optică și activitate biologică

Apariția pe scară largă a diferențelor în activitățile biologice pentru *activitățile optice* a avut o importanță deosebită în dezvoltarea teoriilor privind natura interacțiunilor medicament-receptor. Majoritatea medicamentelor comerciale sunt asimetrice, ceea ce înseamnă că nu pot fi împărțite în jumătăți simmetrice. În timp ce izomerii o și L au aceleași - proprietăți fizice, un număr mare de medicamente sunt *diastereonterice.* adică au două sau mai multe centre asimetrice. Diastereomerii au proprietăți fizice diferite. Exemple sunt diastereomerii efedrina și pseudoefedrina. Acesta are un punct de topire de 79° și este solubil în apă, în timp ce punctul de topire al pseudoefedrinei este de 118°. și este doar puțin solubil în apă. Rețineți că receptorii vor fi asimetrici, deoarece sunt în principal proteine, ceea ce înseamnă că sunt construiți din L-aniinoacizi. Un ligand care se potrivește receptorului ipotetic prezentat în Figura 2-18 va avea lo un fragment încărcat pozitiv în colțul din stânga sus și o regiune hidrofobă în dreapta sus. Prin urmare, s-ar putea prezice că izomerii optici vor avea și proprietăți biologice diferite. Exemple binecunoscute ale acestui fenomen includ (-)-hiosciumina. care prezintă de 15 până la 20 de ori mai multă activitate midriatică decât (+ l-hiosciamină. și (-)-efedrina. care prezintă de 3 ori mai multă activitate presară decât (+)-efedrina. Activitate presară de 5 ori mai mare decât (+)- pseudoefedrina și de 36 de ori mai multă activitate presară decât l-Fpseudoefedrina. Izomerul (+) o potrivire postulată la - receptorul epinefrinei poate explica de ce (-)-cpinefrina ex-.

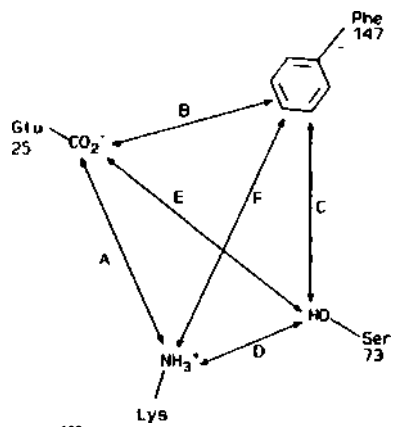
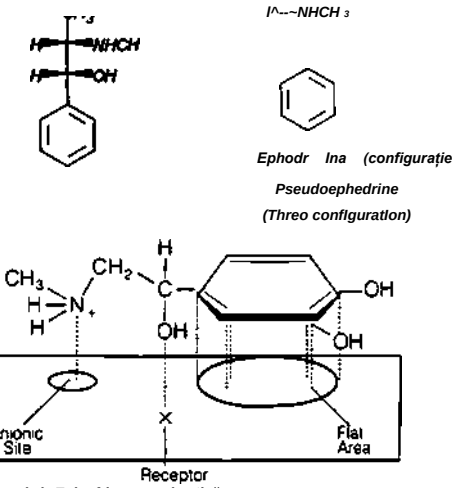


Figura 2-18 ■ Diagrama unui situs receptor ipotetic, care arată distanțele dintre grupurile funcționale.

inhibă de 12 până la 15 ori mai multă activitate vasoconstrictoare decât (+)-epinefrina. Acesta este modelul clasic de atașare în trei puncte. Pentru epinefrină, inelul benzenic, hidroxil benzilic și amina protonată trebuie să aibă stereochimia văzută cu izomerul (-) pentru a se potrivi cu regiunea hidrofobă sau aromatică, cu situsul anionic și cu un centru de legare de hidrogen pe receptor. Izomerul (+) (imaginea în oglindă) nu se va alinia corect pe receptor.

«3



Erythro)

Ephodr lna (configurație

Pseudoephedrine

(Threo conflguratlon)

(-) -Epinefrina — mai activă

Frecvent, numele generic indică un stereo izomer specific. Exemplele includ levodopa, dextroamfetamina, dextrometorfanul, levaniisolul. dexmelilfenidat. și levotiroxină. Uneori, diferența de activitate farmacologică dintre stereoizomeri este dramatică. Izomerii dextrogitori din seria morfinei sunt supresoare de tuse cu risc mai mic de abuz de substanțe, în timp ce izomerii levogitori (Fig. 2-19) conțin activitate analgezică și risc semnificativ de abuz de substanțe. În timp ce direcția de rotație optică este opusă celei din seria morfinei, dextropropoxifenul conține activitate analgezică, iar izomerul *levo* conține activitate antitusiv.

Figura 2-19 conține exemple de medicamente cu atomi de carbon asimetrici. Unele au fost inițial aprobate ca amestecuri racemice . iar mai târziu a fost comercializat un izomer specific cu pretenții de a avea mai puține reacții adverse la pacienți. Un exemplu al acestuia din urmă este anestezicul local levobupivacaina. care este izomerul 5 al bupivacainei. Atât izomerii *R* cât și *S* au o activitate anestezică locală bună, dar izomerul *R* poate provoca deprimarea miocardului, ducând la scăderea debitului cardiac, hipotensiune arterială blocată, bradicardie și aritmii ventriculare. În schimb, izomerul *S* prezintă mai puține răspunsuri cardiotoxice, dar totuși o activitate anestezică locală bună. Escitalopramul este izomerul *S* al cărucionilui antidepresiv citalo . Există unele dovezi că izomerul *R* , care conține puțin din inhibarea selectivă dorită a recaptării serotoninei . contribuie mai mult la reacțiile adverse decât izomerul *S.*

Pe cât de dramatice ar fi exemplele de stereoselectivitate de mai sus. uneori poate să nu fie rentabil să se rezolve medicamentul în stereoizomerii săi. Un exemplu este calciul

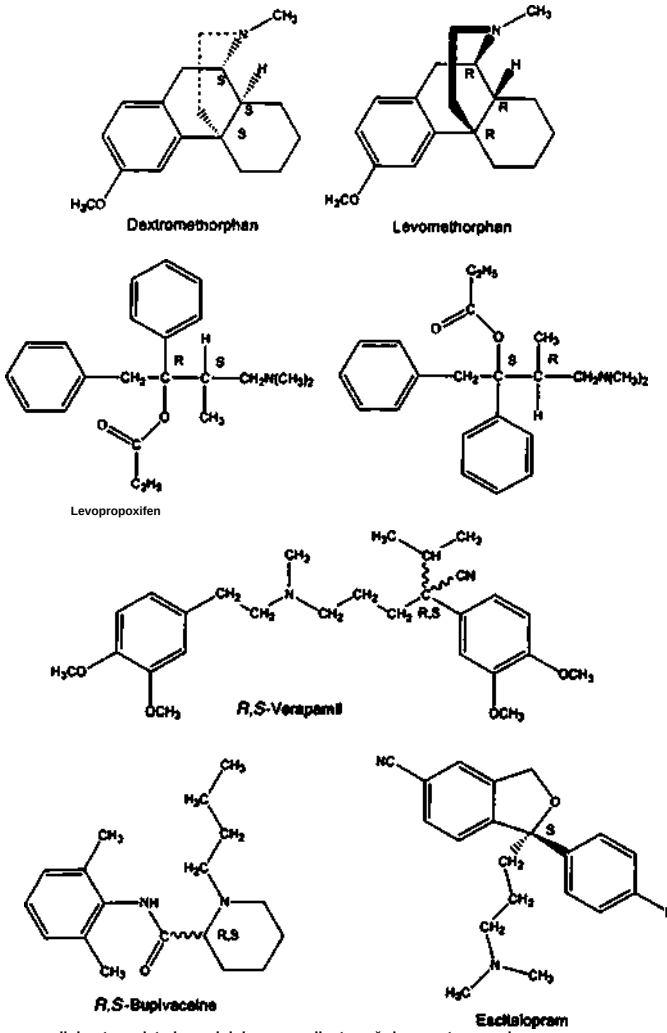
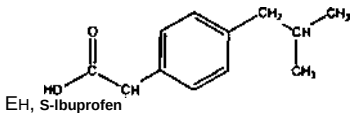


Figura 2-19 ■ Exemple de stereoizomeri de droguri .

verapamilul antagonist al canalului, ceea ce ilustrează de ce este greu de concluzionat că un izomer este superior celuilalt. S-Verapamilul este un stereoizomer farmacologic mai activ decât ft-verapamilul, dar primul este metabolizat mai rapid prin efectul de primă trecere. (Prima trecere se referă la medicamentele administrate pe cale orală care sunt metabolizate pe măsură ce trec prin ficat. Vezi capitolul 4.) *S*- și /?-warfarina sunt metabolizate de două izoenzime diferite ale citocromului P-450. Medicamentele care fie inhibă, fie induc aceste enzime pot afecta semnificativ activitatea de anticoagulare a warfarinei.

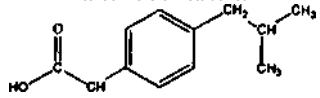
Din cauza biotransformărilor după administrarea medicamentului , uneori nu are nicio diferență dacă se administrează un amestec racemic sau un izomer. Popularul medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) ibuprofen este vândut ca amestecul racemic. Enantiomerul *S* conține activitate antiinflamatoare prin inhibarea ciclooxigenazei. Izomerul *R* are activitate analgezică cu acțiune centrală, dar este transformat în forma *S* in vivo (Fig. 2-20).

Pe lângă faptul că majoritatea receptorilor sunt asimetrici, există și alte motive pentru care stereoizomerii prezintă răspunsuri biologice diferite. Mecanismele de transport activ implică molecule purtătoare asimetrice, ceea ce înseamnă că va exista o legare preferențială a unui stereoizomer față de alții. Când există diferențe în proprietățile fizice, distribuția izomerilor între fluidele corporale și țesuturile în care sunt localizați receptorii va fi diferită. Enzimele responsabile de metabolismul medicamentelor sunt asimetrice, ceea ce înseamnă că timpii de înjumătățire biologic biologic vor diferi între posibilii stereoizomeri.



EH, S-Ibuprofen

Interconversie metabolică



1

CH) fl-ibuprofen

Figura 2-20 ■ Interconversia metabolică a *R*- și S-ibuprofen

din aceeași moleculă. Aceasta din urmă poate fi o variabilă foarte importantă deoarece metabolitul poate fi de fapt molecula activă.

Conformatii calculate

Acum ar trebui să fie evident că chimiștii medicinali trebuie să obțină o înțelegere exactă a conformației active a moleculei dntg. Inițial, modelele moleculare au fost construite din truse care conțineau o varietate de atomi de valență și stări de oxidare diferite. Astfel, ar exista carbonuri potrivite pentru legături simple, duble și triple carbon-carbon; legături carbon-oxigen pentru alcooli sau eteri și fragmentul carbonil: legături carbon-azot pentru amine, amide. imine și nitriți; și carboni pentru inele de trei, patru, cinci și mai mari. Seturi mai complete includ o varietate de hetcroatomi, inclusiv azot, oxigen și sulf în diferite stări de oxidare. Aceste truse pot fi bile și slick, stick sau sârmă doar sau Space Tilling. Acesta din urmă conținea încercări de a vizualiza în mod realist efectul unui atom mai mare, cum ar fi sulful, în raport cu oxigenul mai mic. Diametrele atomilor din aceste truse sunt proporționale cu razele lui van der Waals, corectate de obicei pentru efectele de suprapunere. În contrast. modelele de sârmă descriu de obicei distanțe intraatomice precise între atomi. Un chimist calificat care folosește aceste truse poate obține de obicei o reprezentare tridimensională destul de precisă. Acest lucru este valabil mai ales dacă este o moleculă moderat simplă, cu o rigiditate considerabilă. Un exemplu extrem este un steroid cu sistemul de inel fuzionat relativ inflexibil. În schimb, moleculele cu lanțuri formate din mai mulți atomi pot lua multe forme. Încă. se poate aștepta să se potrivească pe receptor doar o singură formă sau înnnnnation. Numărul de conformere poate fi estimat din ecuația 2- 30. Calculul *nloM iiiiniiiiuiu.* cea mai scăzută conformație de energie, poate fi o problemă de calcul dificilă. Să presupunem că există trei legături simple carbon-carbon care se rotesc liber, care sunt rotite în incremente KT. Ecuația 2-30 arată că există 46.656 conformații diferite. Un tipic ro

diagrama energetică este prezentată în Figura 2-21. Observați că unele dintre minime sunt aproape echivalente și este ușor să treceți de la un minim la altul. Din diagramele energetice, este dificil să se răspundă la întrebarea care dintre conformațiile joase sau moderat scăzute ale ligandului se află pe receptor? La această întrebare poate răspunde parțial presupunând că conformațiile cu energie mai scăzută sunt mai mult populate și, prin urmare, sunt mai probabil să interacționeze cu receptorul. Cu toate acestea, - interacțiunile specifice, cum ar fi formarea legăturilor de hidrogen și - interacțiunile dipol-dipol, pot afecta nivelurile de energie ale diferitelor - conformații. Prin urmare, conformația legată a unui medicament este rareori conformația sa cea mai scăzută de energie.

. N<> oMatahk* l«on<l>

-H; increment de unghi/

(Ecuația 2-30)

Există trei moduri cantitative comune de a obține estimări ale formelor moleculare preferate necesare pentru o potrivire bună la receptor. Prima, care este cea mai veche și considerată cea mai precisă, este cristalografia cu raze X. Când pn>p-crly este finalizat, poate fi obținută o rezoluție de până la câteva unități angstrom. Acest lucru permite o descriere matematică precisă a moleculei, oferind coordonate atomice în spațiu tridimensional care pot fi desenate folosind un program de grafică chimică. O limitare serioasă a acestei tehnici este cerința pentru un cristal crescut cu grijă. Unele substanțe chimice nu vor forma cristale. Alții formează cristale cu simetrii mixte. Cu toate acestea, cu tehnicile de calcul mai noi, inclusiv calculatoarele de mare viteză, sunt acum disponibile baze de date mari de date cristalografice cu raze X. Aceste baze de date pot fi căutate pentru structuri, inclusiv substructuri, similare cu molecula de interes. În funcție de cât de lejer este potrivirea, este posibil să obțineți o idee destul de bună despre conformația cu energie scăzută a moleculei de medicament. Aceasta este o procedură comună pentru proteine și acizi nucleici după obținerea secvențelor de aminoacizi și nucleotide, respectiv . Obținerea acestor secvențe este acum în mare măsură un proces automatizat.

Există și „■dezbaterea" care întreabă dacă conformația

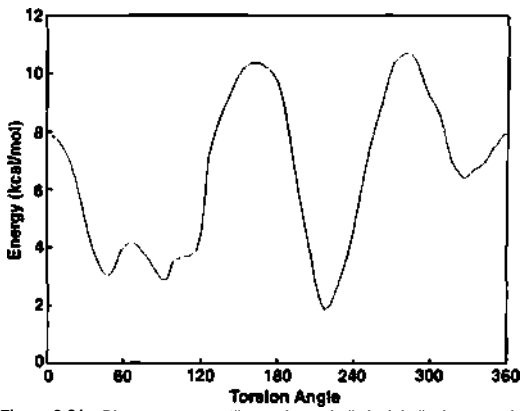


Figura 2-21 ■ Diagrama care arată energia maximă și minimă , deoarece doi atomi de carbon substituiți legați printr-o singură legătură sunt rotite la 360° unul față de celălalt.

găsit în cristal reprezintă conformația „văzută" de receptor. Pentru molecule rigide, probabil că este. La întrebarea este foarte greu de răspuns pentru moleculele flexibile. O tehnică comună este determinarea structurii cristaline a unei proteine cu precizie și apoi *scufundarea* cristalului într-o soluție neapoasă a medicamentului. Acest lucru permite moleculelor de medicament să difuzeze în locul activ. Cristalul rezultat este reanalizat folosind diferite tehnici, iar conformația legată a medicamentului poate fi determinată rapid fără a reface întreaga proteină. Adesea, structura unui medicament legat poate fi determinată într-o zi sau mai puțin.

Din cauza dezavantajelor cristalografiei cu raze X, sunt utilizate două metode pur computaționale care necesită doar cunoașterea structurii moleculare. Cele două abordări sunt cunoscute sub denumirea de *mecanică tputnlittn* și *mecanică moleculară.* Ambele sunt bazate pe ipoteze că *(a)* geometria tridimensională a unei molecule este o funcție a forțelor care acționează asupra moleculei și *(b)* aceste forțe pot fi exprimate printr-un set de ecuații care se referă la toate moleculele. În cea mai mare parte, ambele tehnici de calcul presupun că molecula se află într-un sistem izolat. Efectele de solvație din apă, care sunt comune în orice sistem biologic, tind să fie ignorate, deși acest lucru se schimbă odată cu creșterea puterii de calcul.

Calculele pot include acum un număr limitat de molecule de apă, unde numărul depinde de cantitatea de timp disponibilă pentru computer. Interesant este că multe cristale crescute pentru analiza cu raze X pot conține apă în rețeaua cristalină. Rezonanța magnetică nucleară de înaltă rezoluție (RMN) oferă un alt mijloc de obținere a structurilor macro - moleculelor și medicamentelor în soluție.

Există diferențe fundamentale între abordarea mecanicii cuantice și moleculară. Ele ilustrează dilema cu care se poate confrunta chimistul medicinal. Mecanica cuantică este derivată din principii teoretice la nivel atomic. Modelul în sine este exact, dar ecuațiile folosite în tehnică sunt doar aproximative. Proprietățile moleculare sunt derivate din structura electronică a moleculei. Se presupune că distribuția electronilor într-o moleculă poate fi descrisă printr-o sumă liniară de funcții care reprezintă un orbital atomic. (Pentru carbon, acesta ar fi s. />„/>,. etc.) Mecanica cuantică este intensivă în calcul, cu timpul de calcul pentru obținerea unei soluții aproximative crescând de aproximativ V^{1} ori, unde *N* este numărul acestor funcții. Până la apariția supercalculatoarelor de mare viteză, mecanica cuantică în forma sa *pură* nu era limitată la alte cuvinte cuantice mecanice conducătoare. analiza unei molecule de medicament.

Pentru a face această tehnică mai practică, au fost dezvoltate tehnici de simplificare. În timp ce timpul de calcul este redus, acuratețea rezultatului este, de asemenea, redusă. În general, utilizarea calculelor de tip mecanică cuantică în chimia medicinală este o metodă care *încă așteaptă să se întâmple.* Este folosit de laboratoarele cu acces la calcul la scară largă, dar există o dezbatere considerabilă cu privire la utilitatea sa, deoarece trebuie făcute atât de multe aproximări simplificatoare pentru molecule mai mari.

În schimb, chimiștii medicinali îmbrățișează mecanica moleculară. Această abordare este derivată din observații empirice . Spre deosebire de mecanica cuantică, ecuațiile din mecanica moleculară au soluții exacte. În același timp, parametrii care sunt utilizați în aceste ecuații sunt ajustați pentru a se asigura că rezultatul se potrivește cu observațiile experimentale. În locul structurii electronice fundamentale utilizate în mecanica cuantică, mecanica moleculară folosește un model format din săli (atomi) conectate prin arcuri (legături). Energia totală a unei molecule este formată din suma următorilor termeni energetici:

E_r: întinderea și comprimarea legăturilor (arcuri)
E_h: îndoire în jurul unui atom central
E,'. rotație în jurul obligațiunilor
E^: interacțiunile lui van der Waals
E_u: interacțiuni electrostatice

Fiecare atom este definit (parametrat) în termenii acestor termeni energetici. Aceasta înseamnă că validitatea mecanicii moleculare depinde de acuratețea procesului de paranicterizare. Din punct de vedere istoric, hidrocarburile saturate s-au dovedit ușor de parametrizat, urmate de hetcroamele selective, cum ar fi oxigenul eteric și aminele. Sistemele nesaturate, inclusiv aromaticitatea, au cauzat probleme din cauza delocalizării electronilor, dar acest lucru pare să fi fost rezolvat. Atomii încărcați, cum ar fi anionul carboxilat și amina protonată, se pot dovedi a fi o problemă reală, în special dacă sarcina este delocalizată. Cu toate acestea, mecanica moleculară este folosită din ce în ce mai mult de chimiștii medicinali pentru a obține o înțelegere mai bună a conformației preferate a moleculelor de medicament și a macromoleculelor care compun receptorul. Programele de calculator sunt ușor disponibile și rulează pe computere desktop relativ ieftine, dar puternice .

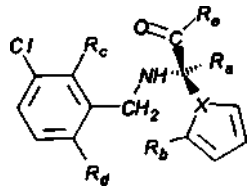
În rezumat, mecanica cuantică încearcă să modeleze poziția sau distribuția electronilor sau legăturilor, în timp ce mecanica moleculară încearcă să modeleze pozițiile nucleelor sau atomilor. Calculele mecanicii cuantice sunt utilizate în mod obișnuit pentru a genera sau verifica parametrii mecanicii moleculari . Structurile mai mari pot fi studiate prin folosirea mecanicii moleculare, iar cu tehnici de simulare precum dinamica moleculară se poate studia comportamentul medicamentelor în soluție sau chiar în trecerea prin membrane cu două straturi.

Singura modalitate de a testa validitatea rezultatului din calculele mecanicii cuantice sau moleculare este de a compara structura sau proprietatea calculată cu datele experimentale reale. Evident, datele cristalografice oferă o măsură fiabilă a preciziei a cel puțin unuia dintre conformerii de energie scăzută. Deoarece acest lucru nu este întotdeauna fezabil, se folosesc alte măsurători fizico-chimice pentru comparație. Acestea includ compararea energiilor vibraționale calculate, a căldurilor de formare, a momentelor dipolare și a energiilor conformaționale relative cu valorile măsurate. Când rezultatele sunt consistente. valorile parametrilor sunt ajustate. Această reajustare a parametrilor este analogă abordării fragmentelor pentru calcularea coeficienților de partiție oclanol/apă. Valorile fragmentelor și factorii de corecție însoțitori sunt determinate prin compararea coeficienților de partiție calculați cu o populație mare de - coeficienți de partiție determinați experimental.

Relații tridimensionale cantitative structură-activitate

Pe măsură ce modelarea moleculară devine tot mai comună, paradigma QSAR care folosea în mod tradițional descriptori fizico-chimici pe o moleculă bidimensională poate fi adaptată la

spatiu tridimensional. În esență, metoda necesită cunoașterea formei tridimensionale a moleculei. Într-adevăr, modelarea precisă a moleculei este crucială. Se selectează o referință (eventual molecula prototip) sau o formă cu care sunt comparate toate celelalte molecule. Metoda originală prevedea suprapunerea moleculelor de testare cu molecula de referință și reducerea la minimum a diferențelor de suprapunere . Apoi au fost calculate distanțele între locații arbitrare de pe moleculă. Aceste distanțe au fost utilizate ca variabile în ecuațiile de regresie QSAR. În timp ce sistemele de inele rigide suprapuse, cum ar fi tetraciclinele, steroizii și penicilinele sunt relativ ușoare, moleculele flexibile se pot dovedi provocatoare. Examinați următoarea moleculă ipotetică. În funcție de mărimea diferitelor grupări *R* și de tipul de atom reprezentat de *X.* o familie de compuși reprezentați de această moleculă ar putea avea o varietate de conformații. Chiar și atunci când conformațiile ar putea fi cunoscute cu o certitudine rezonabilă . trebuie identificate punctele de referință esențiale pentru activitate . Este suprapunerea care implică carbonul tetraedric important pentru activitate? Sau ar trebui inelul cu cinci membri să ofere punctele de referință? Și în ce sens ar trebui rotit? Presupunând că *R^* este o parte importantă a farmacoforului, ar trebui ca inelul cu cinci membri să fie rotit astfel încât *R* h să fie îndreptat în jos sau în sus? Acestea nu sunt întrebări banale, iar studiile de succes 3D-QSAR au depins doar de modul în care anchetatorul poziționează moleculele unul față de celălalt. Există mai multe cazuri în care structurile aparent foarte asemănătoare s-au dovedit a se leagă de un anumit receptor în orientări diferite.



Există o varietate de algoritmi pentru măsurarea gradului de similitudini conformaționale și de formă, inclusiv analiza formei moleculare (MSA). [1] 'geometrie distanta. [18] și matrice de similaritate moleculară. [1 '"' 0] Mulți dintre algoritmi folosesc teoria grafurilor, în care legăturile care leagă atomii unei molecule pot fi considerate căi între anumite puncte ale moleculei. Conectivitatea moleculară este o aplicație frecvent utilizată a teoriei grafurilor. [1 "]

Pe lângă compararea cât de bine se întâlnește o familie de molecule cu o moleculă de referință, există pachete software sofisticate care determină parametrii fizico-chimici localizați la distanțe specifice de suprafața moleculei. Un exemplu al acestei abordări este analiza comparativă a câmpului molecular (CoMFA). Această tehnică este descrisă mai detaliat în capitolul 3.

Căutare în baze de date și minerit

După cum sa subliniat mai sus, receptorii sunt izolați și donați. Aceasta înseamnă că este posibil să se determine structurile acestora . Majoritatea sunt proteine, ceea ce înseamnă determinarea secvenței lor de aminoacizi. Acest lucru se poate face fie prin degradarea proteinei, fie prin obținerea secvenței de nucleotide a genei structurale care codifică receptorul și folosind tripletul.

cod genetic pentru a determina secvența de aminoacizi. Părțile receptorului care adăpostesc medicamentul (ligand) pot fi determinate prin mutageneză direcționată. Aceasta modifică secvența nucleotidelor în anumite puncte ale genei și. prin urmare, modifică aminoacizii specifici. De asemenea, rețineți că multe enzime devin receptori atunci când scopul este de a le modifica activitatea. Exemple ale acestora din urmă includ acetilcolinesteraza, monoaminoxidaza . Proteaza HIV, renina. AS. și tetrahidrofolat reductază.

Punctul de plecare este o bază de date a structurilor chimice. Ele pot aparține unor mari firme farmaceutice sau agrochimice care au sintetizat literalmente compușii din baza de date și îi au „stați pe raft". Alternativ, baza de date poate fi construită astfel încât să fie reprezentate mai multe clase chimice diferite și modele de substituenți. (A se vedea discuția despre izosterism în secțiunea următoare.) Primul pas este transformarea - moleculelor tradiționale sau istorice bidimensionale în structuri tridimensionale ale căror distanțe tramoleculare sunt cunoscute. Ținând cont de problemele de găsire a conformației „corecte" pentru molecula flexibilă, în urma căutării ar putea rezulta lovituri și greșeli false. În continuare, trebuie determinate dimensiunile site-ului activ. În mod ideal, receptorul a fost cristalizat și din coordonate . se obțin distanțele intramoleculare dintre ceea ce se presupune a fi locații cheie. Dacă receptorul nu poate fi cristalizat, există metode de estimare a formei tridimensionale bazate pe căutarea bazelor de date cristalografice și potrivirea secvențelor de aminoacizi ale proteinelor a căror structură terțiară a fost determinată.

Din fericire, au fost determinate structurile cristaline a mii de proteine, iar structurile lor au fost stocate în Brookhaven Protein Databank. Se știe acum că proteinele cu funcții similare au secvențe de aminoacizi similare în diferite regiuni ale proteinei. Aceste secvențe împrumută să arate aceleași forme în termeni de helix, forme ^-pliate paralele și antiparalele, spire în lanț etc. Folosind aceste informații plus parametrii mecanici moleculari, pot fi estimate forma proteinei și dimensiunile locului activ. Figura 2-18 conține componentele semnificative ale unui situs activ ipotetic. Observați că patru resturi de aminoacizi în pozițiile 25. 73. 102. și 147 au fost identificate ca fiind importante pentru legarea ligandului la situs sau pentru activitatea intrinsecă a receptorului. Rețineți că Figura 2-18 este o reprezentare bidimensională a unei imagini tridimensionale. Prin urmare, distanțele dintre resturile de aminoacizi trebuie să țină cont de faptul că fiecare reziduu este deasupra sau sub planurile celorlalte trei reziduuri. Pentru ca un ligand artificial să se „acosteze". sau se potrivesc în șantier, trebuie luate în considerare șase distanțe: A. Lys-Glu: *B,* Glu-Phe: G Phc-Scr. *I),* Ser-Lys: *E.* Glu-Phe: și *F,* Lys-Phe. În realitate, nu toate cele șase distanțe pot fi importante. La selectarea liganzilor potențiali, candidații pot include un reziduu încărcat pozitiv (amină protonată), inel aromatic, donor sau acceptor de legături de hidrogen (hidroxi, fenol, amină, nitro) și acceptor de legătură de hidrogen sau un reziduu încărcat negativ (carboxilat) care va interacționa cu partat . reziduuri de fenilalanină, serină și lizină, respectiv . Se construiește un șablon care conține reziduurile adecvate la distanțe corespunzătoare cu geometrii corecte, iar baza de date chimică este căutată pentru molecule care se potrivesc șablonului. Se obține un grad de potrivire sau potrivire pentru fiecare „lovitură". Răspunsurile lor biologice sunt obținute și modelul pentru

receptorul este mai mult rafinat. Nou. pot fi sintetizați liganzi mai bine definiți.

Pe lângă distanțele interatomice, bazele de date chimice vor conține valori fizico-chimice importante, inclusiv coeficienți de partiție, termeni electronici, refracția molară . pK.,s. solubilități și valori sterice. Aranjamentele atomilor pot fi codificate prin conectivitate moleculară sau alți descriptori pologici. Rezultatul este un „potop de date" care necesită interpretare, cantități mari de stocare a datelor și mijloace rapide de analiză. De obicei, compușii trebuie să se încadreze în limite definite care estimează absorbția, distribuția, metabolismul . și excreție (ADME).

Bazele de date chimice pot conține sute de mii de molecule care ar putea fi liganzi adecvați pentru un receptor. Dar. oricât de bun este Titul pentru receptor, molecula candidată nu este de nici un folos dacă absorbția este slabă sau dacă medicamentul este excretat prea lent din organism. O analiză a 2.245 de medicamente a condus la un set de „reguli" numit *Lipinski Rule of Five.* [24 25] O moleculă candidată este mai probabil să aibă o absorbție sau o permeabilitate slabă dacă

1. Greutatea moleculară depășește 5(X)
2. Coeficientul de partiție octanol/apă calculat depășește 5
3. Există mai mult de 5 donatori de legături H exprimați ca sumă de grupări OH și NH
4. Există mai mulți acceptori de legături H 10 care ne-au exprimat suma atomilor de N și O

Evaluarea rapidă a unui număr mare de molecule este uneori numită *screening cu randament ridicat* (Fig. 2-22). Screening-ul poate fi in vitro, deseori măsurând cât de bine se leagă moleculele testate de receptorii donați sau enzimele active.

site-uri. Dispozitivele robotizate sunt disponibile pentru această testare. Pe baza rezultatelor, căutarea structurilor viabile este restrânsă și sunt sintetizați noi compuși. Criteriile de activitate se vor baza pe structură și valori fizico-chimice. Modelele QSAR pot fi dezvoltate pentru a ajuta la proiectarea de noi liganzi activi.

Alternativ, căutarea poate fi virtuală. Din nou pornind de la același tip de bază de date și de dimensiunile sitului activ, se estimează capacitatea compușilor din baza de date de a se potrivi sau de a lega. Receptorul virtual va include atât dimensiunile, cât și caracteristicile fizico-chimice ale acestuia. Ținând cont de faptul că receptorul este o proteină, vor exista acceptori și donatori de legături de hidrogen (serină, treonină, tirozină), lanțuri laterale încărcate pozitiv și negativ (lisinus, histidină, acid glutamic, acid aspartic), lanțuri laterale nepolare sau hidrofobe (leucină, izoleucină, valină, alanină, diolanină indusă) și fenitylaininapoline. Tipul de grupuri care vor fi atrase sau respinse de tipul de lanț lateral de aminoacizi este codificat în baza de date chimică. Screening-ul virtual va duce la dezvoltarea unui model reliniat pentru o legare bună, iar căutarea se repetă. Atunci când modelul este considerat valid, acesta trebuie testat prin screening efectiv în sistemele de testare biologică și prin sintetizarea de noi compuși pentru a-și testa validitatea.

Izosterismul

Termenul de *izosterism* a fost folosit pe scară largă pentru a descrie selecția componentelor structurale - caracteristicile sterice, electronice și de solubilitate care le fac interschimbabile în medicamentele din aceeași clasă farmacologică. Conceptul

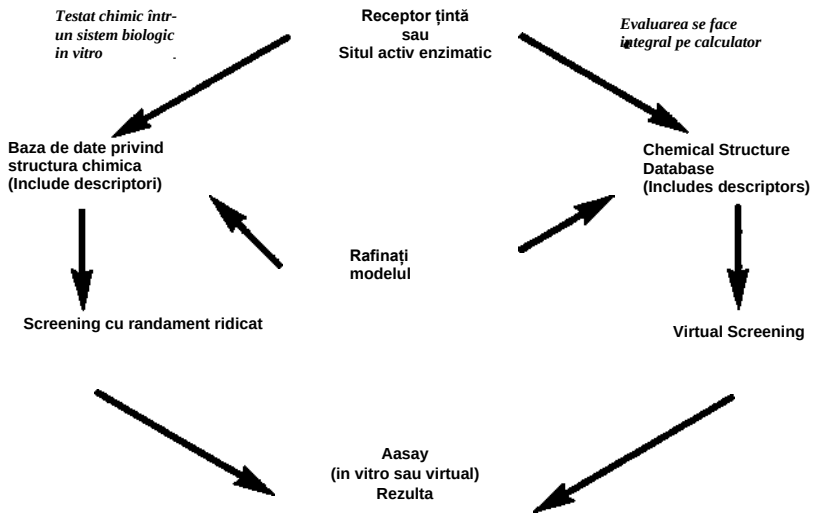

Testat chimic într-un sistem biologic in vitro
Receptor țintă sau Situl activ enzimatic
Evaluarea se face integral pe calculator
Baza de date privind structura chimica (Include descriptori)
Chemical Structure Database (Includes descriptors)
Rafinați modelul
Screening cu randament ridicat
Virtual Screening
Aasay (in vitro sau virtual) Rezulta

Figura 2-22 a Screening High-throughput.

a izosterismului a evoluat și s-a schimbat semnificativ în anii de la introducerea lui de către Langmuir în 19l9.- [6] Lang muir. în timp ce se caută o corelație care să explice asemănările în proprietățile fizice cu moleculele neizomerice, *izosterii* definCd ca compuși sau grupuri de atomi având același număr și aranjament de electroni. Izosterii care erau izoelectrici (de exemplu, cu aceeași sarcină totală, precum și același număr de electroni) ar avea proprietăți fizice similare. De exemplu, moleculele N ; și CO posedă ambele 14 electroni în total și fără sarcină și prezintă proprietăți fizice sitnilttr. Exemple înrudite descrise de Langmuir au fost CO,. N ; ON . și NCO (Tabelul 2-14).

Cu o înțelegere sporită a structurilor moleculelor . s-a pus mai puțin accent pe numărul de electroni implicați, deoarece variațiile de hibridizare în timpul formării legăturilor pot duce la diferențe considerabile în unghiurile, lungimile și polaritățile legăturilor formate de atomi cu același număr de electroni periferici. Chiar și același atom poate varia mult în caracterele sale structurale și electronice atunci când face parte dintr-un grup funcțional diferit. Astfel, azotul face parte dintr-o structură plană în grupul nitro, care formează vârful unei structuri piramidale în amoniac și amine.

Grupuri de atomi care conferă proprietăți fizice sau chimice similare unei molecule din cauza asemănărilor de dimensiune, electronegativității . sau .stereochimia sunt acum frecvent denumite prin termenul general de *izoster.* Recunoașterea timpurie a faptului că benzenul și tiofenul erau asemănătoare în multe dintre proprietățile lor a condus la termenul de *echivalent inel* pentru grupa vinilenă l-CH = CH—) și sulf divalent (—S—). Acest concept a condus la înlocuirea atomului de sulf din sistemul inelar fenotiazinic al agenților tranchilizanți cu gruparea vinilenă pentru a produce clasa dibenzodiazepinelor de medicamente antidepresive (vezi capitolul 14). Gruparea vinilenă dintr-un sistem inelar aromatic poate fi înlocuită cu alți atomi izosterici (o sulf, cum ar fi oxigen (furan) sau NH (pirol): totuși, în astfel de cazuri, caracterul aromatic este semnificativ scăzut.

Exemple de perechi izosterice care posedă configurații sterice și electronice similare sunt ionii carboxilat (COO $^{-}$) și sulfonamidă (SO,NR), grupările cetonă (C = O) și sulfonă iO=.S=O), clorură (Cl) și trifluormetil (grupe CFO. Eter divalent (—O———— sulfură (—O—)). și grupări metilen (—CH,—), deși dis-

TABELUL 2-14 Izosteri chimici aliciclici utilizați în mod obișnuit

A. Unaknl uter si grupuri

[111]	-CH.	-NH.	—OH — F —Cl
[12] >	-Cl	-SH	
'''	-Hr	-i—Pr	

B Atomi bivalenți și grupări th -CH.- -NH- —O - —S- <L -COCH.R -CONHR (3) -CO.R COSR

C Atomi trivalenți și grupe

HI -CH— -K=

1'111(11 Silvcini.ui. R R Phe Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. Sc» Vmk. Acakmk Press. PW1

similare electronic, sunt suficient de asemănătoare în natura lor sterică pentru a fi frecvent interschimbabile în proiectarea de noi medicamente.

Compușii pot fi modificați prin înlocuiri izosterice ale atomilor sau grupărilor, pentru a dezvolta analogi cu efecte biologice selectate sau pentru a acționa ca antagoniști ai metaboliților normali. Fiecare serie de compuși care prezintă un efect biologic specific trebuie luată în considerare separat, deoarece nu există reguli generale care să prezică dacă activitatea biologică va fi crescută sau scăzută. Urmează câteva exemple de acest tip.

Când o grupare este prezentă într-o parte a unei molecule în care poate fi implicată într-o interacțiune esențială sau poate influența reacțiile grupurilor învecinate, înlocuirea izosterică produce uneori analogi care acționează ca antagoniști. Grupările 6-NH ; și 6-OH par să joace roluri esențiale în interacțiunile de legare de hidrogen ale perechilor de baze în timpul replicării acidului nucleic în celule. Înlocuirea grupărilor sulfhidril izosterice cu legături de hidrogen semnificativ mai slabe are ca rezultat o blocare parțială a acestei interacțiuni și o scădere a vitezei de sinteză celulară.

În mod similar, înlocuirea grupării hidroxil a acidului ptcroil-glutamic (acid folic) cu gruparea amino duce la aininopterina, un antimetabolit de folat. Adăugarea grupării metil la azotul /z-aminobenzoatc a produs metotrex ate. care este utilizat în chimioterapia cancerului, pentru psoriazis și ca imunosupresor în artrita reumatoidă.

Pe măsură ce se dezvoltă o mai bună înțelegere a naturii interacțiunilor dintre enzimele de metabolizare a medicamentelor și receptorii biologici , selecția grupărilor izosterice cu proprietăți electronice, solubilitate și sterice speciale ar trebui să permită prepararea rațională a medicamentelor care acționează mai selectiv. În același timp, rezultatele obținute prin aplicarea sistematică a principiilor înlocuirii izosterice ajută la înțelegerea naturii acestor receptori.

PAGINI WEB SELECTATE

Domeniul designului de medicamente, în special acele aspecte care necesită utilizarea intensivă a calculatorului, este din ce în ce mai prezentat pe paginile Web. Facultății și studenții ar putea considera că este instructiv să caute pe Web la intervale regulate. Multe departamente de chimie universitare au organizat pagini Web care oferă legături excelente. Mai jos sunt enumerate un număr mic de site-uri reprezentative care prezintă legături de design de medicamente. Unele au ilustrații excelente. Aceste listări nu ar trebui să fie considerate niciun tip de aprobare din partea autorului, editorilor sau editorului. Într-adevăr, unele dintre aceste site-uri pot dispărea.

http://www.nih.gov/
(Termeni de căutare: QSAR: molecular modeling) htlp:// www.pharma.elliz.ch/qsar/http://www.scamag.com/links/delault.hunl http://www.imb-jena.de/IMAGE.htmlhttp://www.erKrpcr.edu/engineering/ehcmeehcm/monic.hinil http://triion.ps.toyaku.ae.jp/--dobashi/databasc/indexe.htinlhttp://www.clunet.edu/BioDev/omm/gallery.htm http://www.netsci.org/Scicncc/Compcheni/feature 19.html http://clogp.pomonu.edu/mcdchcm/cheni/qsar-db/index.himlhttp://qcpc.chein.indiana.cdu/ http.7/www. nmass.edu/microbio/rasmol/indcx2.htm

http://www.wcbmo.nci/

REFERINȚE

1. Crum-Maro. A. și Fraser. T.: R. Soc. Edinburgh 25:151. 1868-1869.
2. Hansuh. C.. Leu. A. și Hoeknian. D.: Exploring QSAR: Hydropho bic. Constante electronice și sterice. Washington. DC. Societatea Americană de Chimie, 1995.
3. Hansch. C.. și Lien. EJ: J. Med. Chern. 14:653. 1971.
•Eu. Dearden. JC. și George, E.: J. Pharm. Pharmacol. 3l:S45P, 1979.
5. Kubinyi. H.: Modelul biliniar. În Kuchar, M. (rd.). QSAR în proiectarea moleculelor bioactive. Barcelona. JR Prous. 1984.
6. Kubinyi, H.: J. Med. Chern. 20:625, 1971.
7. Gratuit. SM. și Wilson. JW: J. Med. Chern. 7:395. 1964.
8. Waisser. K.. MachäOek. M. și Celadnfk. M.: Utilizarea modelului Free-Wilson pentru investigarea relației dintre structura chimică și selectivitatea medicamentelor. În Kuchar. M. (cd.). QSAR în Design of Bioactivc Molecules. Barcelona. JR Prous. 1984.
9. Krusowski, MD. Hong. X.. Hopfingcr, AJ și Harrison. Nl.: J. Med. Chern. 45:3210. 2002.
10. Vedani. A. și Dobler. M.: J. Med. Chein. 45:2139. 2002.
11. Stupcr. AJ. Brügger. NOl. und Jurs, PC: Studii asistate de calculator de structură chimică și funcție biologică. New York. John Wiley & Sons. 1979.
12. Baum. R. și Borman. S.: Chern. ing. Stiri 74:28. 1996.
13. Gordon. EM. Barrett. RW. Zestre. WJ, și colab.: J. Med. Chern. 37: 1385. 1994.
14. Baker, BR: J. Pharm. Sei. 5 3:347. 1964.
15. Chiou, CY. Lung. JP, Cannon, JG, și Armstrong, P. D,: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 166:243. 1969.

16. Smissinan, E.. Nelson. W.. Day, J., und LaPidus. J.: J. Med. Client. 9: 458. 1966.
17. Hopfinger, AJ şi Burke. BJ: Analiza formei moleculare: un ism formal pentru a stabili cantitativ similaritatea moleculară spațială. În Johnson. MA. Maggiora. GM (eds.). Concepte şi aplicaţii ale similitudinii moleculare. New York. John Wiley & Sons. 1990.
18. Srivastava. S.. Richardson. WW, Bradely. MP. şi Crippen. GM: Modelarea tridimensională a receptorilor folosind geometria distanței şi polihidra Voronoi. În Kubinyi, H. (cd.). 3D-QSAR în proiectarea medicamentelor: teorie. Metode şi aplicaţii. Leiden. Țările de Jos, ESCOM, 1993.
19. Bun, AC. Peterson. SJ şi Richards, WG: J. Med. Chern. 36: 2929. 1993.
20. Bun. AC. şi Richards, WG. Drug Inf. J. 30:371. 1996.
21. Kier. LIVRE. şi Hall, LH: Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research. New York. Presa Academică, 1976.
22. Kier. LB.şi Hall. LH: Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis. New York. Research Studies Press (Wiley), 1986.
23. Bonchcv, D.: Indicii teoretici ai informațiilor pentru caracterizarea structurilor chimice, New York. Research Studies Press (Wiley). 1983.
24. Lipinski. CA: J. Pharmacol. Toxicol. Metode 44:235. 2000.
25. Lipinski. CA. Lombardo. F., Dominy. BW şi Feeney, PJ: Adv. Drug Dcliv. Apoc. 46:3, 2001.
26. Langmuir. I.: J. Am. Chern. Soc. 41:1543. 1919.

LECTURĂ SELECTATĂ

Abraham, D. (cd.): Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. a 6-a ed. New York. Wiley-Interscіencc, 2003.

Albert, A.: Selective Toxicity, al 7-lea cd. New York. Chapman & Hall, 1985.

Dean, PM (cd.): Molecular Similarity in Drug Design. New York, Chap man & Hall. 1995.

Devillcrs, J. şi Balaban, AT. (eds.): Indici topologici şi descriptori corelaţi în QSAR şi QSPR. Amsterdam, Gordon şi Breach. 1999.

Franke. R.: Metode teoretice de proiectare a medicamentelor. In Nauta. WT. şi Rekker. RF (cds.). Biblioteca de farmacochimie, voi. 7. New York, Elsevier. 1984.

GUncr. OF (ed.): Pharmacophore Perception. Dezvoltare şi utilizare în proiectarea medicamentelor. La Jolla. CA. Linia universitară internațională. 2000.

Hansch. C.. şi Leo, A.: Explonng QSAR. vol. I. Fundamente şi aplicaţii în chimie şi biologie. Washington, DC. Societatea Americană de Chimie , 1995.

Kcverling Buisman. JA: Activitate biologică şi structură chimică. In Nauta, WT. Rekker. RF (eds.). Biblioteca de farmacochimie, vol. 2. New York. Elsevier. 1977.

Kier. LIVRE. şi Hall. LH: Descrierea structurii moleculare, ardezia pologică Ekctroto. New York. Presa Academică. 1999.

Leach. AR: Principii şi aplicaţii de modelare moleculară. Essex. Anglia , Longman 1996.

Leu. A.. Hansch. C.. şi Hockman. D.: ExploringQSAR. vol. 2. Hidrofobic . Constante electronice şi sterice. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie, 1995.

Martin. YC: Design cantitativ de medicamente. În Grunewald. G. (red.). Cercetări medicinale, voi. 8. New York. Dekker. 1978.

Mutschlcr. E.. şi Windtcrfcldt, E. (cds.). Tendințe în chimia medicinală. Berlin, VCH Publishers. 1987.

Olson. EC. şi Christoffersen. RE: Proiectare de medicamente asistată de computer. În Comstock. MJ (ed.). Seria de simpozioane ACS, vol. 112. Washington. DC, Societatea Americană de Chimie. 1979.

Ruppd. AK şi Casewit, CJ: Mecanica moleculară în chimie. Sausalito. CA, 1997.

Silverman, RB: Chimia organică a proiectării medicamentelor şi acțiunii medicamentelor. New York. Presa Academică. 1992.

Topliss. JG: Relațiile Cantitative Structură-Activitate ale Drogurilor. Me dicinal Chimie. A Scries of Monografii, voi. 19. New York, Aca demic Press. 1983.

Tineri. D.: Chimie computațională. Un ghid practic pentru aplicarea tehnicilor la problemele din lumea reală. New York. Wiley-Interscіencc. 2001.

CAPITOLUL 3

Combinatorial Chemistry

DOUGLAS R. HENRY

Termenul de *schimbare de paradigmă* este unul supraut ilizat, dar la mijlocul anilor 1980 a avut loc o schimbare de paradigmă în modul în care noile medicamente sunt sintetizate şi analizate pentru activitate. Înainte de atunci, majoritatea compuşilor de droguri au fost sintetizaţi în cantităţi de miligrame într-o manieră *în serie , o dată la un moment dat.* După sinteză, compusul a fost trimis unui biolog, care l-a testat în mai multe teste in vitro şi a returnat rezultatele chimistului. Pe baza rezultatelor testului, chimistul ar modifica o relaţie structură-activitate (SAR) sau ar folosi intuiţia chimică pentru a decide ce modificări să facă în versiunile viitoare ale moleculei pentru a îmbunătăţi activitatea. Folosind acest proces iterativ, un chimist ar putea sintetiza doar o mână de structuri pe săptămână. Deoarece randamentul medicamentelor comercializabile din compuşi sintetizaţi şi testaţi este de numai aproximativ I la 10.000. drumul spre succes a fost unul lung şi costisitor. durează între 6 şi 12 ani şi costă între 500 şi 800 de milioane USD per medicament.

La mijlocul anilor 1980, această abordare a sintezei drag sa schimbat dramatic odată cu introducerea chimiei combinatorii . Procesul de descoperire a medicamentelor a devenit unul extrem *de paralel* . în care sute sau chiar mii de structuri ar putea fi sintetizate la un moment dat. În mod interesant, biologii au folosit de ceva vreme screeningul de mare debit (HTS) pentru a-şi efectua testele in vitro, efectuând teste în plăci de 96-wcll mi crolitri şi chiar folosind robotica de laborator pentru pipit şi analiză. Blocajul devenise sinteza compuşilor de testat. Chimiştii şi-au dat seama că sintezele pot fi efectuate şi prin utilizarea unei abordări paralele. Termenul de *chimie combinatorie* a fost creat pentru a se referi la generarea paralelă a tuturor *combinaţiilor* posibile de substituenţi sau componente într-un experiment sintetic. În timp ce randamentul dintr-o sinteză în serie este un singur compus, randamentul dintr-o sinteză combinatorie este o *bibliotecă chimică.* Figura 3-1 prezintă două tipuri comune de biblioteci chimice — o bibliotecă *generică* , bazată pe o singură structură părinte sau schelă şi mai mulţi substituenţi sau reziduuri, şi o bibliotecă *de amestecuri* , care conţine o varietate de tipuri de structuri. Numărul total de structuri dintr-o bibliotecă este fie produsul diferitelor numere de substituenţi (sau o bibliotecă generică), fie numărul total de structuri dintr-un amestec. Scopul chimiei combinatorii este de a putea sintetiza, purifica, analiza chimic şi testa biologic toate structurile din bibliotecă, folosind cât mai puţine experimente sintetice . Acest capitol descrie modul în care chimia combinată şi HTS sunt utilizate în proiectarea şi descoperirea dnig pentru a găsi noi structuri de plumb într-un timp mai scurt.

CUM A ÎNCEPUT: PEPTIDE ŞI ALTE STRUCTURI LINEARE

Chimia combinatorie a fost aplicată pentru prima dată la sinteza peptidelor, deoarece o metodă convenabilă pentru sinteza automată a acestor compuşi era deja răspândită.

utilizare. În 1963. Merrifield a introdus sinteza eficientă a peptidelor pe un suport solid sau rășină (Fig. 3-2). [1] Acest lucru a făcut posibilă sinteza rapidă şi automată a peptidelor şi ia adus lui Merrifield un premiu Nobel în 1984. O caracteristică cheie a abordării sale este ataşarea unui lanţ peptidic în creştere la o perlă de polimer inert, de obicei de aproximativ 100/cm în diametru, compusă din polistiren reticulat cu divinil benzen. Astfel de margele au fost concepute iniţial pentru cromatografie cu excluderea dimensiunii. Granulele pot fi scufundate în solvenţi, spălate, vindecate etc., iar când sinteza este completă, margelele pot fi îndepărtate din soluţie, iar produsele de reacţie pot fi scindate din polimer, obţinând produse pure. Un chimist ungur, Arpad Furka. a realizat că abordarea lui Merrifield ar putea fi extinsă pentru a permite sinteza tuturor combinaţiilor posibile ale unui set dat de aminoacizi într-un număr limitat de etape. El a realizat acest lucru prin împărţirea şi reamestecarea porţiunilor de rășină legată de peptidă la fiecare pas din sinteza (Fig. 3-3). Descrierea sa a utilizării chimiei combinatorii pentru sintetizarea polipeptidelor a apărut în literatura de brevete din Ungaria în 1982. Aparent . este prima referire din literatură la un experiment de chimie combinatorie?

După cum se vede în Figura 3-3. Avantajul tezei de sinteză split-and-mix este că toate cele 27 de tripeptide pot fi sintetizate în doar trei paşi, în loc de 27 de paşi. Dezavantajul acestei abordări este că, în cele din urmă, se obţin trei *amestecuri* de margele cu tripeplide ataşate, mai degrabă decât compuşii puri în sine. Dacă se detectează activitate într-unul dintre amestecuri . devine necesar să se întoarcă şi să resintetizeze unele sau toate structurile din acel amestec, pentru a vedea care tripepiidc este responsabil pentru activitate. După cum vom sec. au fost concepute diverse metode de *bronzare* şi *deconvohuinn* biblioteci combinatorii care reduc sau elimină necesitatea re- sintezei.

Primele experimente de chimie combinatorie au fost aplicate în studiul *epitopilor* — secvenţele scurte de aminoacizi responsabili pentru recunoaşterea anticorpilor şi legarea proteinelor. Primii cercetători au folosit mărgele de rășină în fază solidă în flacoane, plăci de microlitri, coloane şi „pungi cu plasă poroasă" din plastic. Ei au folosit, de asemenea, reţele de ştifturi din plastic, asemănătoare unei perii, la ale căror capete puteau fi sintetizaţi compuşi. Alte medii care au fost utilizate includ hârtie şi foi de polimer şi aşchii de sticlă - practic orice poate imobiliza o structură în scopul de a o expune la reactivi şi solvenţi (Fig. 3-4).

Peptidele, desigur, fac molecule sărace de medicament oral, deoarece se hidrolizează în aciditatea stomacului. Pe măsură ce metodele combinate au fost aplicate la sinteza medicamentelor, s-a dezvoltat nevoia de metode de generare a unor molecule mici (greutate moleculară. <500) nepeplidice ca potenţial conductoare de droguri. Printre primele alternative care au fost studiate au fost „peploidele" lui Chiron – molecule în care variaţia are loc în

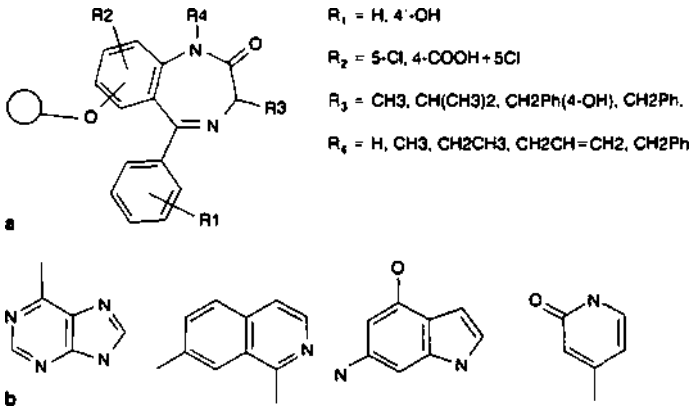


Figura 3-1 ■ Biblioteci combinatorii generice (a) și mixte (b) . Mărimea bibliotecii generice este produsul diferitelor numere de substituenți (aici, 2x2x4 x 5. sau 80). Mărimea bibliotecii de amestecuri este pur și simplu numărul total de structuri.

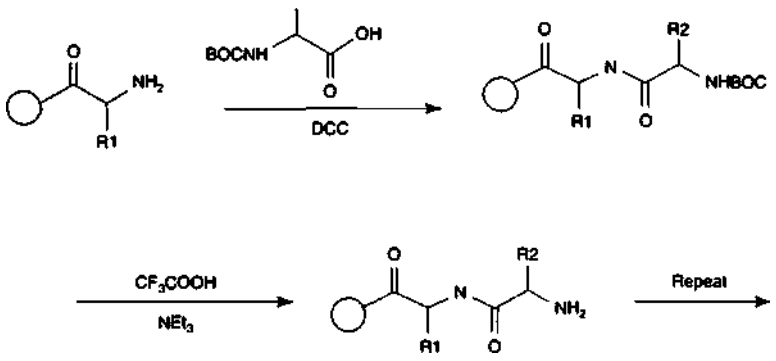
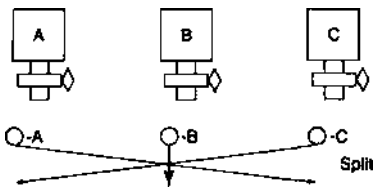


Figura 3-2 ■ Sinteză Merrifield pe un suport de bile de polimer. Lanțul peptidic în creștere este atașat de un suport polimeric, de obicei sub formă de mărgele mici. Următorul aminoacid (purtător R2) este atașat, iar gruparea sa protectoare (BOC) este îndepărtată cu tratament cu acicUbase. *BOC.* butii - oxicarbonil. *DCC,* diciclohexil - carbodiimidă.



O-AA	O-AB	O-AC
O-BA	O-BB	O-BC
Q£A	Q-CB	____O-cc
		____&MIx
		Despică
O-AAA	O-AAB	O-AAC
O-BAA	CAPITOLUL	O-BAC
O-CAA	O-CAB	O-CAC
O-ABA	O-ABB	O-ABC
O-BBA	O-BBB	O-BBC
O-CBA	O-CBB	O-CBC
O-ACA	O-ACB	O-ACC
O-BCA	O-BCB	O-BCC
O-CCA	O-CCB	O-ccc

Figura 3-3 ■ Sinteza divizată și amestecată a tripeptidelor În prima etapă, toate bilele dintr-un recipient dat au o singură monopeptidă. Acestea sunt toate amestecate împreună, apoi împărțite în trei părți alicote și retratate, atașând o a doua peptidă. După doar un singur pas, există toate cele 27 de combinații posibile, răspândite între cele trei containere.

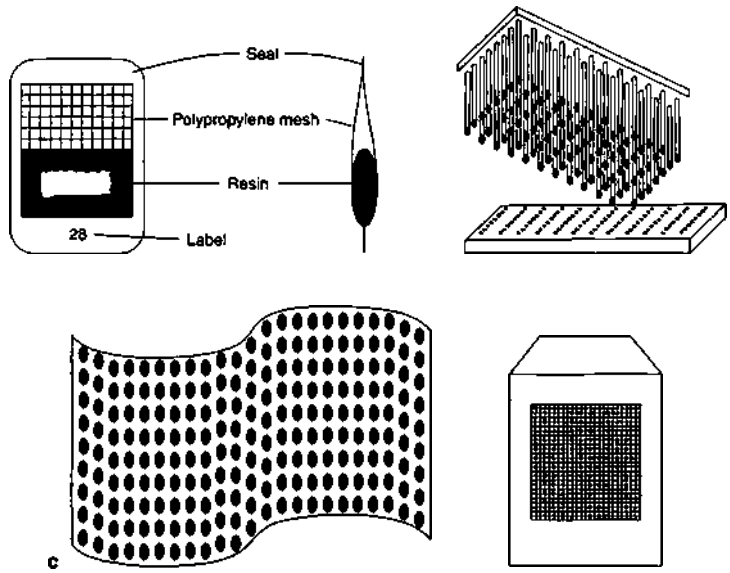


Figura 3-4 ■ Au fost concepute diverse abordări pentru imobilizarea şi separarea compuşilor chimici în timpul sintezei combinatorii , a. sinteza pliculete de ceai, b. Ace și „acadele". c. Puncte pe celuloză, d. Rețele spațiale pe microcipuri

l greutate moleculară. <500) atașarea la genul amidic azotat (Fig. 3-5). Deși aceste structuri ar putea plasa grupele funcționale ale lanțului lateral în poziții similare cu cele de pe peptidele corespunzătoare, ele diferă semnificativ în ceea ce privește (deoarece le lipsesc legăturile de hidrogen peptidice și centrii chirali. Ele arată, de asemenea, mai multă flexibilitate de rotație decât peptidele corespunzătoare, deoarece legăturile peptoide amidă prezintă un caracter mai puțin dublu de legături decât cele din straturile de peptide a numărului de peptoide Miller. enzime, inclusiv chimotripsină, papainâ, pepsină și carboxipeptidă A. [5] Zuckerman și colab . [au] demonstrat în 1994 că peptoidele biologic active au putut fi obținute prin utilizarea chimiei combinate pentru a genera tripeptoide, fiecare dintre acestea având o compoziție hidroxilică

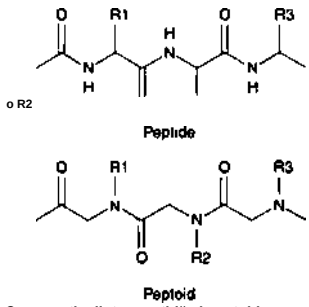


Figura 3-5 ■ Comparația dintre peptidă și peptoid.

în acest fel a limitat numărul total de compuși la doar 204. Cu toate acestea, au fost găsiți câțiva liganzi puternici, inclusiv un inhibitor nanomolar a-adrenergic (Fig. 3-6a) și un ligand al receptorului /z-opiacee activ similar (Fig. 3-6b)." Din cauza ușurinței sintezei, alte clase de lanț liniar

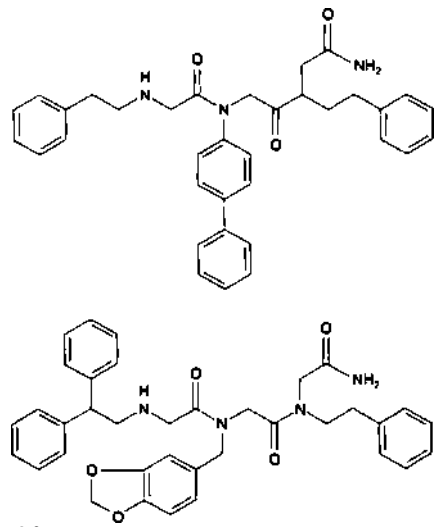


Figura 3-6 ■ Peptoide active biologic. Compusul a este un inhibitor a-adrenergic, în timp ce compusul b este un ligand al receptorului /z-opiacee.

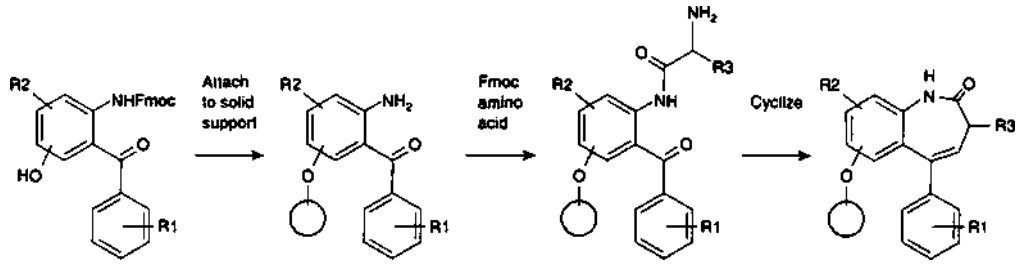


Figure 3-7 ■ Synthesis of 1,4-benzodiazepines on a solid support. *Fmoc.* 9-fluorenylmethoxycarbonyl, a common organic protecting group.

moleculele au fost investigate. Acestea includ oligonucleotide (ADN și ARN), oligouree și carbohidrați.

MOLECULE DROG-UKE

Adevăratul progres în chimia combinatorie în scopul descoperirii medicamentelor a fost introducerea metodologiei sintetice pentru a produce structuri adevărate asemănătoare medicamentelor. Bunin și Ellman [7] în 1992 au demonstrat sinteza compușilor de 1,4-benzodiazepină . folosind trei componente: o 2-aminobenzofenonă, un aminoacid protejat și o halogenură de alchil (Fig. 3-7). Deși în mod normal ne gândim la benzodiazepine ca relaxanți musculari și tranchilizante, o căutare a structurilor medicamentoase care conțin schela de benzodiazepină returnează antivirale. alcool-descurajant, uterin-relaxant, antineoplazic, anticonvulsant . antiulcerativ. analgezic, antiartritic. și structuri sedative, printre multe altele. Din acest motiv, demonstrarea sintezei în fază solidă a acestor structuri a deschis practic ușa utilizării chimiei combinatorii în descoperirea medicamentelor.

În deceniul de când primele molecule de medicament au fost generate prin utilizarea chimiei combinatorii, sintezele în fază solidă au fost descoperite pentru cele mai comune clase de structură a medicamentelor. Câteva exemple dintre acestea sunt prezentate în Figura 3-8. În mod necesar, reacțiile care pot fi efectuate în chimia combinatorie sunt mai simple decât multe reacții pe care le poate efectua un chimist care utilizează proceduri sintetice standard. Extreme de temperatură și presiune, utilizarea de reactivi foarte caustici, atmosfere inerte și reacții în mai multe etape sunt generatoare.

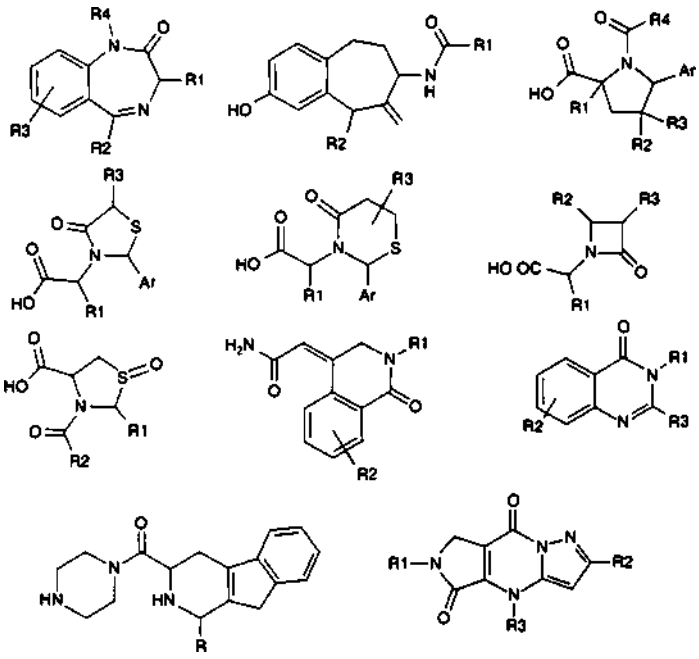


Figura 3-8 ■ Exemple de structuri asemănătoare medicamentelor care pot fi generate prin sinteza în fază solidă. (Structuri extrase din Balkenhohl, F„ et al.: Combinatorial syn thesis of small organic molecules. Angew. Chern. Int. Ed. Engl. 35:2288-2337, 1996.)

raliu evitat în chimia combinatorie. De asemenea, reacțiile nu ar trebui să conducă la produse alternative. Randamentul reacțiilor în chimia combinatorie ar trebui să fie mare (80% sau mai mult), dar acest lucru se poate realiza adesea prin utilizarea unui exces de reactiv și apoi spălarea granulelor pentru a elimina excesul. Un progres recent important în chimia combinatorie este utilizarea încălzirii cu microunde în locul metodelor standard de încălzire. [8]

Alte clase de compuși importanți din punct de vedere terapeutic care au fost sintetizați cu succes prin utilizarea chimiei combinatorii în fază solidă includ carbohidrații și produsele naturale. [9] Polizaharidele sunt importante pentru diferite interacțiuni carbohidrați-proteine. Antibioticele cu carbohidrați, inclusiv vancomicina și aminoglicozidele, au fost ținta chimiei combinatorii, precum și oligozaharide complexe precum cea prezentată în Figura 3-9.

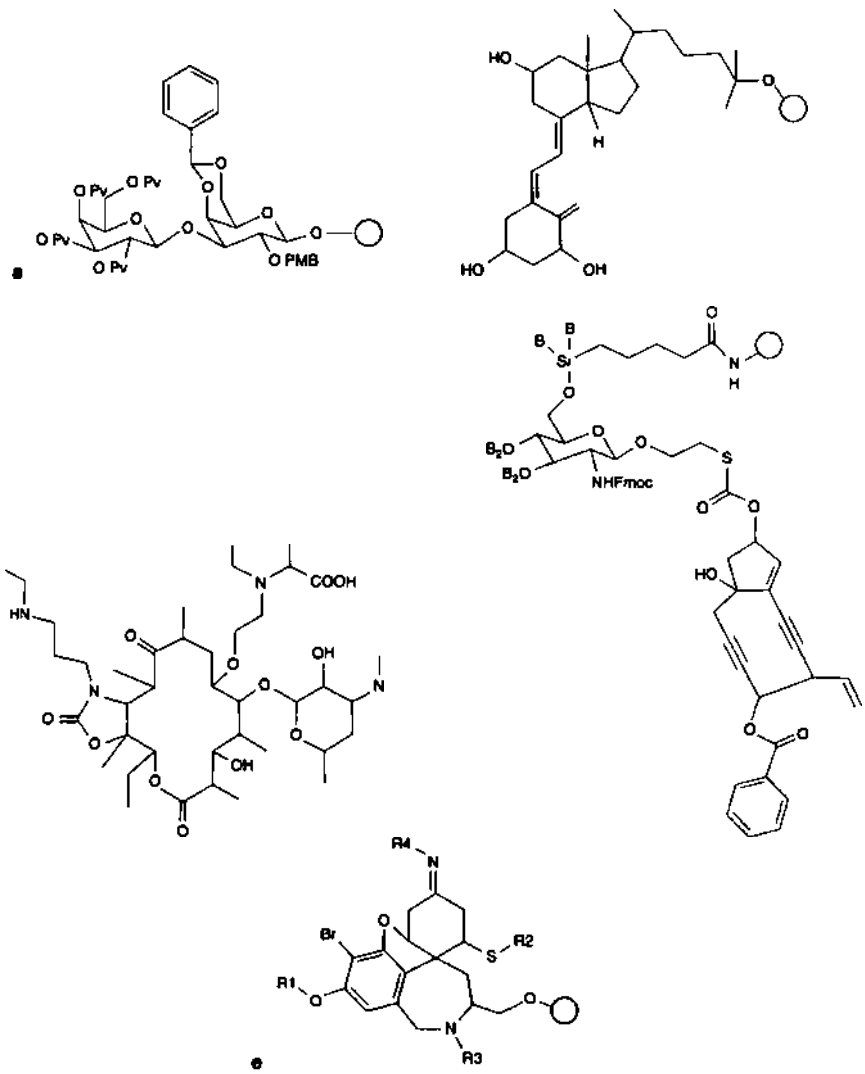


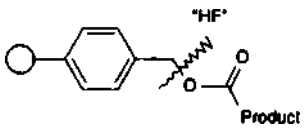
Figura 3-9 ■ Carbohydrate and natural product synthetic targets. **a.** *Bauhinia purpurea* lectin ligand analogi. **b.** Analogi de vitamina D_3, **c** Analogi de eritromicină, **d.** Agenți anticancer de neocarzinostatina, **de** ex. Inhibitori de galantamina colinesterazei. În cele mai multe cazuri, moleculele sunt asamblate prin conexiuni mari

subfragmente într-un număr mic de etape sintetice mai degrabă decât prin încercarea de sinteză totală. *Fmoc.* 9- fluorenilmetoxicarbonil. un grup organic de protecție comun.

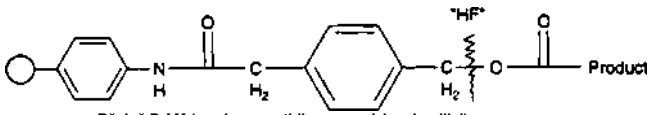
Se studiază o mulțime de produse naturale, în principal în domeniile bolilor infecțioase și cancerului, dar și ca schele pentru multe alte categorii terapeutice. Figura 3-9 prezintă exemple de substanțe naturale care au fost studiate, inclusiv analogi de vitamina D, antibiotice asemănătoare eritromicinei, neocarzinostatine anticanceroase. şi galanlhamine. o colinesterază în inhibitor".

SUPORTURI ȘI LINKERE

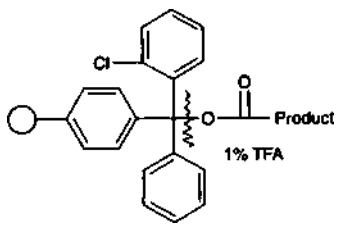
Cea mai mare parte a chimiei combinatorii în stare solidă este realizată prin utilizarea granulelor de polimer cu diametrul de 10 până la 750/zm. Aceste margele se umflă în solvenți organici, permițând difuzarea liberă a solventului și a reactivului în interiorul perlei și extinzând foarte mult zona disponibilă pentru atașarea produsului. Polimerii sunt inerți, cu excepția grupărilor funcționale de care sunt atașate moleculele. În general, compușii care urmează să fie sintetizați nu sunt atașați direct la moleculele de polimer. Ele sunt de obicei atașate folosind o porțiune „linker" care *(a)* permite atașarea într-un mod care poate fi ușor inversat fără a distruge molecula care este sintetizată și *(b)* permite un anumit spațiu pentru libertatea de rotație a moleculelor atașate la polimer. Uneori, moleculele atașate la polimer sunt utilizate direct ca substraturi în testele in vitro fără a le îndepărta din



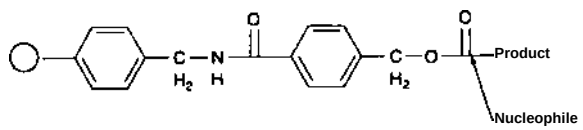
Rășină Merrifield (produse peptidice)



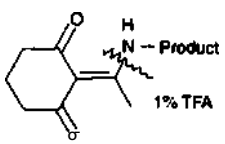
Rășină P AM (produse peptidice sau acizi carboxilici)



Trityl resin (carboxylic acid products)



Rășină HM BA (produse peptidice)



Rășină ADCC (produse amine)

Figura 3-10 ■ Grupuri funcţionale linker comune şi reactivii care scindează produsul. Reţineţi că linkerii diferiţi oferă spaţii diferite şi libertate steric între produs şi suport. *HF*, acid fluorhidric; *TFA*. acid trifluorO' acetic.

polimer. În astfel de cazuri, dacă moleculele sunt împachetate prea strâns pe polimer, moleculele de enzimă nu pot avea acces la substraturi. O situație similară există pentru accesul unora dintre reactivii și catalizatorii utilizați pentru a sintetiza moleculele, în general, aproximativ 1 mmol de linker este atașat per gram de suport solid. Tipurile de suporturi solide care sunt utilizate includ

- **Rășini de polistiren.** Polistiren reticulat cu divinil benzen (aproximativ IC. reticulare l. Acestea sunt rășini obișnuite utilizate în cromatografia de excludere a mărimii.
- **Rășini TentaGel.** Polistiren în care unele dintre grupările fenil au grupări de polietilen glicol (PEG) atașate în poziția *para* . Grupările OH libere ale PEG permit atașarea compușilor care urmează să fie sintetizați.
- **Rășini poliacrilamidc.** Ca „super lipici". aceste rășini se umflă belter în solvenți polari și. deoarece conțin legături amidice, seamănă mai

mult cu materialele biologice.

- **Mărgele de sticlă și ceramică.** Nu este un tip de rășină organică, dar este folosită uneori atunci când sunt necesare reacții de înaltă presiune și temperatură .

Pentru a sprijini atașarea unei ținte sintetice, polimerul este de obicei modificat prin echiparea acestuia cu un linker sau un grup de ancorare. Astfel de grupări trebuie să fie stabile în condițiile de reacție, dar trebuie să fie susceptibile la o reacție de „clivaj" care să permită îndepărtarea produsului. Câteva linkeri obișnuiți sunt prezentate în Figura 3-10. împreună cu reactivii care scindează produsul din rășină.

Linkerii specializati sonici au fost dezvoltati pentru a satisface anumite conditii de reactie sau produs. Așa-numiții linkeri fără urme pot fi scindați din rășină fără a rămâne funcționalitate reziduală. Acest lucru permite atașarea produselor arii și alchil care nu au funcționalitate OH sau NH. Acești linkeri includ de obicei o grupare silil (-SUCH,),-) care este sensibilă la acizi și poate fi scindată pentru a da produse fenil sau alchil nesubstituite. O clasă de linkeri cunoscuți sub denumirea de linkeri de „captură de siguranță" sunt inerți la condițiile de sinteză, dar trebuie să fie transformați chimic pentru a permite eliberarea finală a produsului din rășină. De obicei, sunt necesare două reacții pentru a rupe linkerul (de unde și numele). O abordare destul de elegantă a chimiei linkerului este utilizarea linker-urilor care sunt sensibile la lumina ultravioletă (UV). Grupul Affymax le-a folosit în sinteza acidului earhoxilic și a produselor carboxamide. [1 *] În cele din urmă, unele grupuri au folosit linkeri care pot fi scindați numai de enzime. [11]

CHIMIE COMBINATORIALĂ FAZĂ DE SOLUȚIE

Cea mai mare parte a chimiei sintetice obișnuite are loc în soluție. Atunci când o reacție trebuie modificată pentru a găzdui un suport solid, este nevoie de timp și resurse pentru a dezvolta și optimiza condițiile de reacție, într-adevăr, un chimist combinator poate petrece luni de zile proiectând o reacție în fază solidă și adunând materialele necesare, dar apoi să conducă întreaga sinteză în câteva ore sau zile! Multe reacții nu pot fi executate niciodată pe suporturi solide din cauza randamentelor slabe sau a reacțiilor eșuate . Din aceste motive, a existat mult interes în utilizarea chimiei în fază soluție pentru prepararea bibliotecilor combinate. Spre deosebire de sinteza cu un singur compus

descrisă mai sus, chimia combinatorie fază soluție duce adesea la un amestec de produse. Imaginați-vă că reacționați un set de 10 amine cu 10 cloruri acide, toate într-o singură pistă. iar cu reactanții și condițiile alese astfel încât să nu aibă loc reacția aminelor cu aminele sau clorurilor cu clorurile, ci doar reacții între amine și cloruri. Rezultatul ar fi un amestec de 100 de amide, câte una pentru fiecare combinație posibilă de amină și clorură de acid. Amestecul rezultat a putut fi apoi testat pentru activitate, sub presupunerea că amidele inactive nu au interferat cu legarea moleculelor active (nu este întotdeauna o presupunere validă). Dacă se găsește activitate, se pot testa subseturi mai mici de amine și cloruri pentru a găsi în cele din urmă structura (structurile) responsabilă pentru activitate .

Cercetătorii au făcut un pas mai departe reacționând împreună cu mai multe tipuri de reactanți pentru a produce niște amestecuri destul de uimitoare. Figura 3-1 l prezintă un exemplu de reacție Ugi cu patru componente care dă, după transformarea ulterioară adecvată a produsului intermediar, un amestec de acizi carboxilici, esteri și tioesteri, piroli. 1,4-benzodiazepină-2,5-dione. și chiar o monozaharidă. [14] În ciuda diversității chimiei, randamentele produselor în astfel de experimente pe bază de amestec sunt adesea găsite la aproximativ 90% sau mai bine. Deși acesta este un exemplu extrem de reacție cu mai multe componente, acesta ilustrează utilitatea chimiei în fază soluție pentru generarea unei mari diversitate în bibliotecile chimice.

O abordare care este intermediară între chimia în fază solidă și chimia în fază soluție este utilizarea polimerilor solubili ca suport pentru produs. PEG este un vehicul comun în multe preparate farmaceutice. În funcție de gradul de polimerizare. PEG poate fi lichid sau solid la temperatura camerei și prezintă grade diferite de soluție în solvenți apoși și organici. Fiecare moleculă de PEG are o grupă OH la un capăt:

HOCH;CH4)-|CH ; CH ; O|„-CH : CH;OH

Prin conversia unei grupări OH într-un eter metilic (MeO-PEG-OH). este posibil să se atașeze o funcționalitate de acid carboxilic la OH liber și să se utilizeze chimie combinativă în fază soluție pentru a sintetiza, de exemplu. iV-aril-sulfon-amide structuri. [15] Amestecul rezultat de sulfonamide legate de PEG poate fi separat prin cromatografie. Un alt tip de suport solubil sunt dendrimerii. Acestea sunt molecule mari, foarte ramificate, cu grupări amino terminale care pot fi utilizate ca grupele OH ale PEG pentru atașarea produselor. În cele din urmă, o clasă de molecule cunoscute sub numele de faze fluore sunt o formă de „teflon lichid". constând în principal din lanțuri lungi de grupări (—CF,-) atașate la un atom de siliciu. Când aceste faze sunt utilizate ca suport solubil pentru sinteză, produsul rezultat poate fi separat cu ușurință de orice solvenți organici și subproduși de reacție prin extragerea amestecului de reacție cu solvenți cu fluorocarbon. [1 "] O aplicație unică care folosește ADN complementar ca „ port de sprijin" a fost raportată de cercetătorii de la Harvard. [17] Pentru a „ încuraja" perechile de molecule aflate în soluție să reacționeze în condiții blânde, ele atașează structuri scurte de ADN sau ARN complementar pentru a „împreună" structurile și pentru a promova reacția. ADN-ul este apoi îndepărtat, obținându-se un produs care altfel nu ar fi sintetizat. Utilizarea acestei metode face posibilă prevenirea reacției anumitor perechi de structuri.

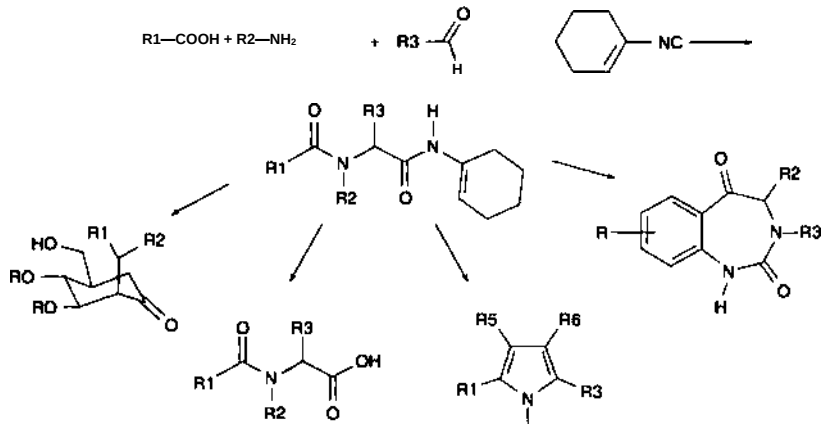


Figure 3-11 ■ Four-component Ugi reaction reported by Keating and Armstrong.[1x1] A combinatorial mixture of the intermediate cyclohexenyl amide can be split into several portions, and each can be further reacted to give a variety of products, all of which will be combinatorial. (Reaction redrawn from description from Keating, T. A., and Armstrong, R. W . Molecular diversity via a convertible isocyanide in the Ugi four- component condensation J. Am. Chem. Soc. 117:7842-7843. 1995.)

STRATEGII DE POOLING

Deşi o anumită chimie combinatorie în fază solidă este efectuată prin utilizarea strategiei cu o sferă şi un singur compus, chimiştii au conceput numeroase alte abordări pentru a combina reactanţi şi intermediari pentru a genera biblioteci. Scopul este, în general, de a atinge un echilibru între simplitatea amestecării totul într-un singur pas, dar apoi trebuie să „deconvoluţi" amestecul rezultat şi lucrul cu mai multe amestecuri, dar mai mici. A fost asemănat cu cineva care îţi dă o greblă şi un magnet şi îţi spune să găseşti şi să descrii un ac într-un câmp de fân. Puteţi face un singur car de fân mare despre care ştiţi că conţine acul, apoi trebuie să aveţi de-a face cu „subcopii" tot mai mici. sau puteţi utiliza abordări mai inteligente, cum ar fi împărţirea câmpului în regiuni, utilizarea regiunilor suprapuse etc. Principalele abordări care au fost utilizate includ următoarele:

- **Strategia cu o mărgele şi un compus.** Cu această strategie, o - cantitate specifică de sferele este alocată pentru fiecare structură posibilă din bibliotecă: acele bile conţin doar molecule ale membrului de bibliotecă dat. Mărgelele pot fi etichetate în diferite moduri (a se vedea secţiunea următoare) pentru a ajuta la identificarea compusului sintetic. Avantajul strategiei cu o sferă cu un singur compus este simplitatea analizei şi screening-ului. Dezavantajul este păstrarea margelelor separate şi nevoia de a face faţă unui număr mare de sinteze în paralel. Pe măsură ce s-au făcut progrese în robotică şi automatizare, problemele s-au redus, iar astăzi, probabil, majoritatea experimentelor combinatorii implică o strategie cu o singură mărgele şi o singură compoziţie.
- **Deconvoluţia iterativă.** Aceasta este strategia descrisă pentru prima dată acum 20 de ani, când a început chimia combinatorie. Reexaminaţi amina figura 3-3 şi imaginaţi-vă că începeţi din partea de jos a figurii cu trei grupuri de margele. Fiecare grup are margele care poartă o varietate de compuşi, dar o structură dată apare doar într-unul dintre grupuri. Să presupunem că structura activă este ARC (ne pretindem că aici există doar unul - în realitate probabil va exista

fie mai multe) în grupa a treia. Deoarece se află în al treilea grup, ştim că un C în poziţia 3 este necesar pentru activitate. Sintetizăm o bibliotecă mai mică a structurilor, în trei grupe: AAC + BAC + CAC, ABC 1 BBC + CBC. şi ACC + BCC + CCC. Facem acest lucru omitând ultimul set de pooling prezentat în Figura 3-3. Acum, când analizăm aceste amestecuri, vom găsi activitate în grupul mijlociu de margele. Acest lucru ne spune că un B în poziţia 2 este necesar pentru activitate. Pasul Anal este de a sintetiza ABC. BBC. şi CBC. menţinându-le separate şi ecranaţi fiecare, pentru a găsi ABC ca structură activă.

- **Deconvoluţia subtractivă.** Aceasta este similară cu deconvoluţia iterativă, dar foloseşte logica negativă, şi anume, omiteţi un grup funcţional, iar dacă activitatea este absentă, grupul funcţional care lipseşte trebuie să fie necesar pentru activitate. Acest lucru este util în special pentru studiile de tip QSAR, în care, să zicem. o grupare -Cl este plasată în mai multe poziţii pe un inel fenil. Întreaga bibliotecă este analizată ca un amestec pentru a obţine nivelul de activitate de bază. Dacă se detectează activitate, se pregătesţe un set de subregistre, fiecare dintre ele lipsind câte un bloc de construcţie (scăderea unui grup funcţional). Subbibliotecile cărora le lipsesc grupuri funcţionale din compusul(ii) activ(i) vor fi mai puţin active decât biblioteca părinte. Cele mai puţin active subbiblioteci identifică cele mai importante grupuri funcţionale. Se prepară apoi o bibliotecă redusă care conţine numai aceste grupări funcţionale şi cei mai activi compuşi sunt identificaţi prin sinteza unui singur compus sau prin deconvoluţie iterativă.
- **Detectarea monedelor false.** Aceasta începe cu generarea şi filtrarea întregii biblioteci ca un singur amestec. Dacă se detectează activitate, blocurile de construcţie sunt împărţite în trei grupuri *(a.* fi. şi y) şi sunt pregătite subbiblioteci suplimentare. În aceste subseturi, numărul de blocuri din grupul *a* este scăzut, numărul din grupul 0 este crescut şi numărul din grupul y este neschimbat. Efectul rezultat asupra activităţii (în sus, în jos, neschimbat) sugerează care grup de blocuri a contribuit cel mai mult la activitate. Această abordare este aplicată în mod iterativ pentru a mări grupurile care sunt cele mai active.
- **Pooling ortogonal.** Termenul *ortogonal* înseamnă perpendicular sau necorelat. În acest tip de pooling. wc distribuie

  grupări funcţionale care trebuie luate în considerare în seturi de biblioteci, A, B, C. etc., care pot conţine amestecuri ale aceloraşi compuşi. Cu toate acestea, grupurile funcţionale sunt distribuite astfel încât orice submulţime din A şi B împărtăşeşte un singur grup funcţional. De exemplu . dacă avem o bibliotecă foarte mică de structuri — aa. ab. şi ac — am putea pune aa şi ab în grupul A. aa şi ac în grupul B. şi ab şi ac în grupul C. Dacă ab este structura activă . screening-ul AB şi C ar arăta activitate în A şi C. dar nu şi în B. spunându-ne că ab (singura structură comună) este cea activă.
- **Scanare poziţională.** Aceasta este o strategie de screening neiteraivă în care o bibliotecă de subset este creată cu un singur bloc de construcţie fix într-o poziţie şi toate blocurile de construcţie în celelalte poziţii. În principiu, prin selectarea grupului funcţional din subgrupul

cel mai activ la fiecare poziție, este descoperit cel mai activ compus în ansamblu. Tliis ignoră interacțiunile dintre blocurile de construcție, ceea ce poate complica rezultatele.

Anumite probleme legate de amestecuri trebuie luate în considerare la punerea în comun. Amestecuri complexe cu doar una sau câteva structuri active pot avea probleme de solubilitate, mai ales dacă compușii sunt slab solubili. Compușii inactivi contribuie la concentrația ionică totală, dar nu și la activitate. Uneori, compușii care au o schelă comună vor avea multe specii active, care provin din schelă și nu din substituenți. Astfel, multe structuri slab active pot prezenta aditivitate de activitate, ceea ce ne face să credem că amestecul conține o singură structură activă (rezultate fals pozitive). În cele din urmă. legarea parțială a structurilor inactive poate împiedica uneori o structură activă să prezinte activitate deplină (rezultate fals negative).

DETECȚIE, PURIFICARE ȘI ANALIZĂ

Detectarea, analiza și purificarea bibliotecilor combinatorii impun cerințe mari pentru tehnicile analitice existente deoarece *(a)* cantitățile de analizat sunt foarte mici, uneori picomoli de material, *(b)* analiza ar trebui să fie nedistructivă, pentru a permite recuperarea compusului dacă este posibil și *(c)* metodele trebuie să fie adecvate pentru o analiză rapidă, paralelă - analiza nu poate fi etapa de limitare a vitezei. Nicio tehnică analitică nu poate satisface toate cerințele, așa că, de obicei, sunt utilizate unele tehnici analitice „cu cratime", de exemplu, cromatografia lichidă de înaltă performanță cu un sistem de detectare cu spectrometru de masă (HPLC-MS). Descriem aceasta și alte tehnici în această secțiune.

Cromatografia este de obicei primul pas în analiza unui amestec combinatoriu. Dacă începem cu chimia în fază solidă, scindăm chimic compușii din suport și filtrăm margele, dând o soluție care conține compușii pe care i-am sintetizat. Dacă soluția conține doar un singur compus, am putea folosi un spectrofotometru pentru a măsura absorbanța sau fluorescența în infraroșu (IR) și ultraviolete (UV) în mod direct, sau chiar prin spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară (RMN), pentru a determina structura compusului în soluție. Dacă soluţia conține un amestec de compuşi . trebuie separate înainte de a le determina structurile. HPLC este o abordare standard. O probă din amestec este injectată în fluxul de solvent care intră într-o coloană cromatografică. Componentele din amestec se deplasează pe coloană cu viteze diferite, în funcție de afinitatea lor.

pentru faza staționară din coloană și ies sau *eluează* din coloană în momente diferite. Ele sunt delectate printr-o metodă optică (absorbție UV, fluorescență, indice de refracție etc.) care dă naștere la vârfuri pe o citire grafică. Uneori, ieșirea din coloană este trecută într-un spectrofotometru sau spectrometru de masă pentru a genera un spectru pentru fiecare fracțiune a ieșirii. Aceste spectre pot fi interpretate pentru a determina utilizat pentru analiza combinatoriului bibliotecii. Măsurătorile pot fi făcute direct pe granule de rășină, pot fi analizate o gamă largă de compuși, iar analizele MS pot fi extrem de automatizate. Printre o serie de tehnici MS utilizate sunt incluse

- **Ionizare prin electrospray.** O soluție care conține compușii de analizat este trecută într-un spectrometru de masă printr-un capilar încărcat electric. Picăturile care ies din capilar aud sarcini electrice puternice . și literalmente „explodează" în picături din ce în ce mai mici și în cele din urmă în ioni încărcați individual care sunt detectați de spectrometrul de masă.
- **Desorbție/ionizare cu laser asistată de matrice (MAI.DI-TOFI.** Destul de înghițit, înseamnă pur și simplu că proba este încorporată într-o matrice solidă (cg, acid 2,5-dihidroxibenzoic) și apoi bombardată cu un laser. Moleculele eșantionului sunt vaporizate și ionizate într-un mod „întreaga moleculă" analizată. Aceasta se realizează cu ajutorul unui analizor de timp din noapte, în care ionii de masă diferită parcurg

structura compusului care a cauzat un pic dat. Este, de asemenea, posibil să se utilizeze coloane cromatografice mult mai mari și să ruleze HPLC *preparativă* pentru a separa până la câteva miligrame de material pentru analize suplimentare sau analize biologice.

Separările și analizele cromatografice pot fi complet automatizate. Astfel, un chimist poate plasa toate vasele de reacție, plăcile de microtitrare etc. dintr-un experiment combinatoriu în rafturi și poate folosi un sistem robotizat pentru a extrage probe, le injectează în HPLC. și colectați datele de ieșire în fișiere de computer sau baze de date - toate fără intervenții suplimentare din partea chimistului (cu excepția spălatului vaselor!). Din acest motiv, viteza și manipularea solvenților sunt preocupări speciale în experimentele combinatorii. O abordare care a fost adoptată pentru a accelera analizele și a reduce cantitatea de solvent care trebuie consumată este *cromatografia fluidă supercritică* (SFC). Aici, solventul nu este un solvent organic comun, cum ar fi acetona sau etanolul. În schimb, este un gaz presurizat precum CO; care se evaporă din ieșire, lăsând compusul pur să fie în spate. Un alt avantaj al SFC este viteza; deoarece moleculele de solvent sunt mici, difuzia este rapidă, iar separările au loc în aproximativ jumătate din timpul separărilor HPLC obișnuite sau mai puțin. În cele din urmă, cantitatea de "solvent" care este consumată este semnificativ mai mică cu SFC. Un dezavantaj este că anumiți compuși s-ar putea să nu se separe la fel de bine sub SFC ca și sub HPLC. [1]"

Spectroscopia IR este adesea aplicată în chimia combinatorie . Deoarece lumina IR poate fi reflectată de materiale, se pot analiza mărgele de rășină direct, fără a desprinde produsele din acestea. Deoarece încărcarea produsului pe orice granulă dată este foarte mică, de obicei sunt necesare metode îmbunătățite de computer, cum ar fi transformarea Fourier IR (FTIR), pentru a îmbunătăți semnalul spectral foarte mic de la una sau câteva margele. În mod interesant, s-a constatat că forma perlelor afectează rezultatele spectrelor IR, iar margelele aplatizate mai degrabă decât sferice dau semnale IR mai puternice. Spectroscopia ^{19} RMN oferă mai multe informații structurale decât spectroscopia IR sau UV, dar în mod tradițional nu a fost la fel de sensibilă. Compușii sunt în mod normal scindați din suport solid înainte de analiza prin RMN. deoarece RMN pe rășină solidă sau pe rășină umflată de solvent dă vârfuri lărgite și rezoluție scăzută. Un tip de RMN numit *magic unghi de rotire* RMN. în care proba este introdusă în câmpul magnetic la un unghi de aproximativ 55°. reduce lărgirea vârfului și a fost folosit pentru a analiza direct mărgele polimerice umflate. Îmbunătățirile recente și utilizarea „nanosondelor" au permis analiza RMN a perlelor de 100 mg care poartă mai puțin de 800 pmol de compus. Alte tehnici RMN care au fost utilizate pentru analiza amestecurilor combinatorii includ diverse - tehnici RMN „bidimensionale" (2D) care utilizează câmpuri magnetice multiple. HPLC-RMN. electroforeza capilară cuplată la RMN (CE-RMN) și chiar RMN pentru a detecta legarea medicamentelor la receptori pentru a identifica agenții activi. Această din urmă tehnică a fost denumită *SAR cu RMN.* [2]"

Spectrometria de masă (MS) este tehnica cea mai răspândită

diferite distanțe într-o anumită perioadă de timp.

- **Alte tehnici MS mai puțin utilizate.** Acestea includ MS ion secundar (SIMS) în care proba este lovită de un ion metalic, mai degrabă decât fasciculul de electroni în sine, și MS transformată Fourier

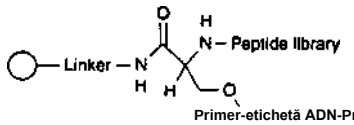
O utilizare foarte importantă a MS în chimia combinatorie este controlul calității bibliotecilor combinatorii. Pe cât posibil, am dori să avem compuși puri generați cu randament ridicat, fără reacții secundare sau produse secundare. De asemenea, trebuie să verificăm că fiecare componentă există într-adevăr într-o bibliotecă (de exemplu, că nicio reacție nu a eșuat). Numai MS oferă sensibilitatea și versatilitatea pentru a efectua această verificare atât cu biblioteci în fază solidă, cât și cu fază soluție

CODIFICAREA BIBLIOTECILOR COMBINATORIALE

Odată ce am găsit un amestec sau o subbiblioteca care prezintă activitate biologică, cum determinăm exact care structură sau structuri sunt responsabile pentru activitate? Putem purifica și analiza așa cum este descris în secțiunea anterioară, dar dacă nu este disponibilă nicio analiză directă, trebuie să *codificăm* sau *să etichetăm* suportul sau moleculele în sine, folosind „coduri de bare" fizice sau moleculare. O abordare evidentă care poate fi utilizată numai cu biblioteci mici este etichetarea fizică a fiecărei fiole de rășină cu o sferă și un compus. Acest lucru poate fi practic pentru câteva zeci de compuși, dar ce se întâmplă dacă avem o bibliotecă de 32.000 de compuși, sau chiar 1.000.000 de compuși, într-un amestec? În mod clar, este nevoie de un mijloc mai automatizat de identificare a structurilor care arc în bibliotecă.

Cea mai obișnuită abordare pentru codificarea bibliotecilor în fază solidă este atașarea unei etichete chimice la perlele de rășină pe măsură ce molecula țintă este sintetizată. De obicei, la fiecare pas din reacție, este atașată o etichetă care este unică pentru etapa dată. De exemplu, dacă creăm o tripeptidă și wc are 10 aminoacizi posibili în fiecare poziție, wc trebuie să atașeze fie o singură etichetă care spune „tripeptida de pe această bilă are aminoacid Ala în poziția l. Phc în poziția 2 și Gly al în poziția 3". sau trebuie să atașăm trei etichete diferite, câte una pentru fiecare poziție.

Unul dintre cele mai timpurii tipuri de codificare chimică a fost atașarea oligonucleotidelor (de obicei ADN monocatenar)



2— Unket; — N - Biblioteca de peptide

3— Linker, — Primer-Etichetă ADN-Primer

2— Linker; — N - Biblioteca de peptide

3— Linker; — N - Biblioteca de peptide b/ H

Figura 3-12 ■ Două moduri de atașare a etichetelor ADN la suporturi solide . o. O etichetă ADN este atașată la fiecare moleculă de peptidă printr-un rest serină bifuncțională, b. ADN-ul și grupările peptidice au linkeri separați

la margele pe care se construiau peptide sau peptoide. [21] Deoarece există 20 de aminoacizi posibili și doar patru baze nucleotide, la fiecare etapă de adăugare a aminoacizilor trebuie atașate suficiente baze pentru a identifica corect aminoacidul care este atașat. Deși trei baze sunt utilizate în codul genetic ADN, este obișnuit să se utilizeze până la șase baze pentru marcarea bibliotecii. Pentru decodare, eticheta ADN este amplificată prin utilizarea *reacției în lanț a palinterazei* (PCR). aceeași reacție care este folosită în analiza ADN-ului criminalistic. Din acest motiv, decalajul chimic trebuie să poarte și secvențe de primer PCR.

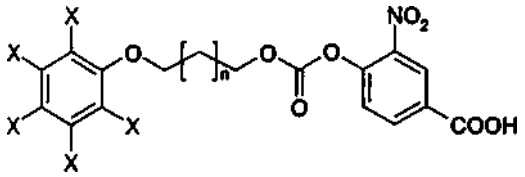
Două tipuri de ancore au fost folosite pentru a conecta etichetele ADN tlic la suportul solid (Fig. 3-12). Într-un tip, lanțul de ADN în creștere este atașat la carbonul *unei* grupări serină care este ancorată la suportul solid de către o moleculă de legătură. Lanțul peptidic în creștere este atașat de gruparea amino serină, posibil printr-un distanțier. În al doilea tip de cor. lanțul ADN are propria sa ancora la suportul solid. În acest caz, sunt atașate mai puține întârzieri de ADN decât numărul de molecule polipeptidice. [22]

Dacă etichetele ADN nu pot fi utilizate, se pot eticheta margele folosind o abordare „binară". Să presupunem că construim o tripeptidă cu patru aminoacizi posibili în fiecare poziție. Putem folosi cifre binare pentru a codifica ce aminoacid se află într-o anumită poziție, după cum urmează (fiecare „număr" binar este citit din dreapta) (Tabelul 3-1): Astfel, folosind etichete IS diferite (3 x 6) putem codifica pentru oricare dintre membrii bibliotecii (4 $^{1=64)}$. De exemplu, dacă produsul este Ala-Gly-Lys. codificarea

TABELUL 3-1 Codificarea binară a unei tripeptide, folosind 18 etichete posibile

Amino Add	Poziția 1	Poziția 2	Poziția 3
Ala	0U 00 00	00 00 00	00 00 00
Phe	(io ooo eu	00 01 00	oi oooo
Gly Ly*	00 00 I0 0000 II	00 I OCX) 00 11 (X)	100000 II 0000

ar fi 00 00 00 00 10 00 11 00 00. și 3 dintre cele 18 etichete posibile ar fi atașate suportului, împreună cu tripeptida. Este obișnuit să se utilizeze compuși aromatici polihalogenați ca întârzieri, cum ar fi



unde *X* reprezintă o combinație de atomi de halogen. Halogenii fac ca etichetele să apară clar în analiza MS a amestecului, iar prin variarea lungimii lanțului n, eticheta poate fi făcută suficient de flexibilă pentru a nu interfera cu atașarea produsului. Alte etichete chimice care au fost utilizate includ peptide și coloranți marcați izotopic.

Când nu este posibilă utilizarea etichetelor chimice, trebuie să etichetați fizic suportul solid sau lichid însuși. O alternativă este utilizarea codării prin radiofrecvență, în care mici microcipuri sunt adăugate la rășină sau la faza de soluție. Pe măsură ce sunt conduse diferite reacții pentru a genera produsele, la fiecare pas un semnal de radiofrecvență este stocat în microcip. Acest semnal poate fi rechemat pentru a identifica secvența de reacții care a generat produsul (un principiu similar este utilizat atunci când câinele sau pisica dumneavoastră primește un mic pelete de identificare (ID) implantat sub pielea gâtului). Codificarea optică cu laser este încă o altă abordare, în care suportul solid constă dintr-un cip ceramic acoperit cu o fază solidă de polimer polipropilcne-polistiren. Modelul codului de bare este de fapt ars în ceramică la fiecare pas în reacție și este decodat vizual cu ajutorul unui microscop. În cele din urmă, se pot încorpora particule semiconductoare în faza solidă care fluoresc la diferite lungimi de undă. Acestea sunt numite „puncte cuantice" de către producătorul lor. [23]

SCREENING DE ÎNALTĂ DEBUT (HTS)

Fără capacitatea de a analiza rapid bibliotecile pentru activitate, nu ar exista chimie combinatorie. Din fericire, biologii au mâncat la fel de adepți în dezvoltarea unor teste rapide de mare capacitate precum chimiștii în generarea de structuri. HTS este un subiect extrem de larg, care cuprinde enzime, organe . celule, diferite țesuturi, organe întregi și chiar teste pe animale întregi, prin dozarea casetei. Această secțiune descrie pe scurt doar o parte a rolului HTS în descoperirea medicamentelor, cu accent pe câteva evoluții recente. [24]

Programele HTS de succes integrează mai multe activități, inclusiv identificarea țintei (grupuri de genomică și biologie moleculară), prepararea reactivilor (grupuri de expresie și purificare a proteinelor), managementul compușilor (grup de management al informațiilor), dezvoltarea testelor (biolog și farmacist). și screening-ul de biblioteci de mare capacitate (biologi și chimiști). Anterior, aceste activități erau gestionate separat și au fost implicate transferuri multiple de mostre. Devine din ce în ce mai comună integrarea activităților și împărtășirea expertizei. Acest lucru crește eficiența procesului de screening. O altă cale către creșterea eficienței este trecerea la

platforme de screening cu densitate mai mare. Aspectul standard pentru HTS a fost o placă de microtitrare cu 96 de godeuri (12 x 8). Formate mai dense, până la 1.536 de godeuri pe placă, sunt din ce în ce mai folosite. Acest lucru necesită progrese în manipularea lichidelor, precizia detectării și automatizarea laboratoarelor.

Una dintre primele activități în dezvoltarea unui test HTS este selectarea țintei. Aproximativ 500 de ținte sunt utilizate în prezent de companiile farmaceutice. Dintre aceștia, receptorii membranei celulare, în principal receptorii cuplați cu proteina G, formează cel mai mare grup (aproximativ 45% din total). Enzimele formează următorul grup ca mărime (28%), urmat de hormoni (11%). necunoscute (7%), canale ionice (5%), receptori nucleari (2%) și, în final, ADN (2%). [25] Este de așteptat ca adnotarea genomului uman să adauge ținte suplimentare, deși rata acestei adăugări nu este cunoscută. Noile ținte trebuie să facă parte dintr-o cale de reglementare în celulă și ar trebui să fie sensibile la o anumită stare de boală, să nu fie exprimate tot timpul și peste tot în celulă.

Următoarea preocupare în HTS este biblioteca care urmează să fie verificată. De-a lungul discuției noastre, wc a oferit probabil impresia că o anumită bibliotecă pentru un anumit proiect a fost singurul set de compuși care au fost vreodată verificați pentru activitate . De fapt, multe HTS implică screening-ul compușilor care fac parte din depozitul corporativ de compuși sintetizati în trecut, sau pot fi o bibliotecă achiziționată de la un furnizor. Astfel de biblioteci constau de obicei din plăci de microtitrare care conțin probe congelate sau uscate de compus - poate doar micrograme per godeu. Mărimea unor astfel de biblioteci poate varia de la câteva mii de compuși până la aproape un milion. Costul analizei complete a unei astfel de biblioteci în raport cu un singur test se poate ridica la peste 300.000 USD. astfel încât astfel de ecrane la scară largă sunt efectuate destul de rar, în comparație cu ecranele de rutină de zi cu zi. S-a estimat că trebuie să analizeze cel puțin 120.000 de compuși „de calitate" (adică diverse structuri asemănătoare medicamentelor) pentru a descoperi o serie cu o singură derivație pentru o țintă corectă din punct de vedere terapeutic. [2 *']

După cum sa discutat mai sus în secțiunea privind strategiile de punere în comun, se poate reduce efortul de screening prin punerea în comun a grupurilor de structuri și efectuarea testelor pe amestecuri de compuși. Acest lucru conservă, de asemenea, reactivii și materialul biologic, are cerințe mai mici de depozitare și necesită mai puțin personal. Există probleme potențiale cu pooling. O serie de factori limitează numărul de compuși diferiți pe care wc poate testa într-un godeu dat, inclusiv ionizarea, reactivitatea și solubilitatea . Compușii pot intra într-un program de screening într-o ordine neran dom, astfel încât o placă de analiză dată poate avea compuși care sunt foarte similari din punct de vedere structural. Acest lucru poate da naștere la rezultate fals pozitive. Loviturile fals-negative sunt mai puțin probabil să apară din punerea în comun. O altă preocupare este utilizarea replicilor - compuși din aceeași serie - într-un anumit test. Dacă este prezent un singur reprezentant al unei anumite serii, șansa de a pierde acea serie ca o posibilă serie principală este mai mare decât dacă sunt prezenți mai mulți membri. Prin urmare, este obișnuit să se includă mai mulți membri ai fiecărei serii într-un anumit test atunci când este posibil.

Pentru a fi eficient, un anumit compus trebuie să se dizolve complet în mediul de testare. Este obișnuit să se adauge o cantitate mică (1%) de dimetil sulfoxid (DMSO) la test pentru a ajuta solvatarea. Cea mai bună concentrație de compus de utilizat este oarecum discutabilă. Concentrațiile mari (10/zM și peste) conduc adesea la mai multe fals pozitive decât screening-ul

o concentrație scăzută (3 /iM). Motivul pentru care Ihis poate fi legarea nespecifică la concentrația mai mare.

Așa cum există mai multe moduri de a detecta și identifica membrii unei biblioteci combinatorii, există multe modalități de a măsura activitatea în testele HTS. Orice astfel de metodă trebuie să fie precisă, reproductibilă și să aibă un raport semnal-zgomot ridicat (S/N). În mod obișnuit, rezultatul HTS este unul calitativ (da/nu) sau semicantitativ (înalt-mediu-scăzut), mai degrabă decât o valoare precisă (de ex. KI^ sau LD_{50}) - Metodele de detectare în HTS se încadrează în categoriile *ntmradiometrice* și *radiometrice.*

Metodele nonradiometrice includ absorbanța, fluorescenta . și spectroscopie de luminiscență. Testele enzimatice sunt un exemplu comun. Testul se execută de obicei la sau sub *valoarea Km* a substratului, cu doar aproximativ 5% din substrat consumat în timpul testului și în timpul testului au loc multiple turnover-uri enzimatice. Uneori, reacțiile enzimatice sunt cuplate, mai ales dacă reacția țintă nu produce un produs care poate fi detectat direct în test. Un exemplu este carboxipeptidaza, care este cuplată cu reducerea NADP la NADPH. dând naștere absorbanței la 340 nm.

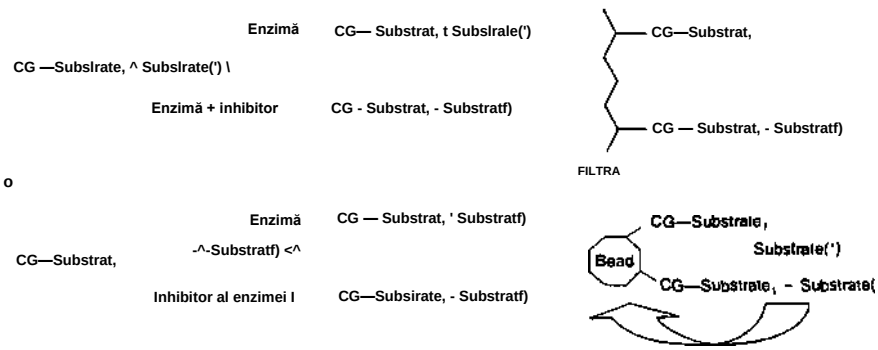
Metodele radiometrice includ analiza de proximitate prin filtrare și scintilație (SPA). Aceste teste folosesc radioizotopi, astfel încât depozitarea și manipularea în siguranță sunt de îngrijorare. În testul de filtrare, un substrat radioactiv legat de o grupare de captare este scindat de enzima sa, eliminând radioactivitatea din grupul de captare. Amestecul este filtrat prin hârtie specială de nitru de care se lipește grupul de captare. dar totul trece prin. Se adaugă un fluid de scintilație și se măsoară radioactivitatea filtrului. Gradul în care radioactivitatea este reținută măsoară puterea inhibiției (Fig. 3-13a).

SPA este o metodă mai nouă, mai simplă (Fig. 3-13b). Începem cu același substrat radioactiv, care poate să nu aibă neapărat nevoie de un grup de captură. Se adaugă enzima și potențialul medicament, provocând scindarea substratului într-o anumită măsură. Acum. în loc de filtrare, o perlă specială de rășină acoperită cu a *seintillant* — un compus care fluoresce în prezența apropiată a substratului radioactiv (aproape fiind de aproximativ 20 gml — se adaugă la amestec. Substratul lizat și nelizat se leagă de margele, iar dacă partea radioactivă a substratului este încă atașată, mărgele va fluoresce. Dacă nu, părțile radioactive ale substratului vor fi prea departe de fluorescență. Prezența fluorescenței implică faptul că compusul de testat a inhibat enzima Avantajul SPA față de filtrare este că nu este necesară filtrarea soluției, astfel încât bilele pot fi adăugate direct în godeuri sau tuburi de testare.

Alte progrese ale testului HTS includ utilizarea microorganismelor cum ar fi bacteriile și drojdiile, clonarea și exprimarea receptorilor de mamifere în microorganisme, sondarea interacțiunilor proteină-proteină și, foarte important. ADN și matrice de proteine. Acestea sunt prea implicate pentru a le discuta aici, dar există recenzii excelente. [2 ''' 27] Utilizarea tot mai mare a HTS pentru a verifica proprietățile de absorbție, distribuție, metabolism, excreție și toxicitate (ADMET) ale moleculei a fost de asemenea acoperită. [28]

PROIECTARE VIRTUALĂ (ÎN SILICE).

Virtual sau in silico. screening-ul se referă la utilizarea computerelor pentru a prezice dacă un compus va prezenta proprietățile sau activitatea dorită pe baza structurii sale chimice bidimensionale (2D) sau tridimensionale (3D) sau a proprietăților sale fizico-chimice. Motivația pentru utilizarea screening-ului virtual apare din inundația de noi structuri care provin din chimia combinatorie, cheltuielile și timpul necesar rulării HTS convenționale, preocupările etice cu privire la utilizarea țesutului animal în locul modelelor predictive și o rată de eșec în creștere a structurilor care provin din programele combinatorii. În general, un program de screening virtual încearcă să răspundă la una sau ambele dintre aceste întrebări:



b Efect SPA

Figura 3-13 • Compararea analizelor de proximitate de filtrare și scintilație, a. În testul de filtrare, enzima, substratul și inhibitorul sunt amestecate; enzima neinhibată desparte porțiunea radioactivă (*) de pe substrat și filtrarea amestecului, urmată de măsurarea radioactivității filtrului, arată cât de multă inhibiție a avut loc, b. În SPA. același amestec este tratat cu perle de rășină care conțin un scintilant care fluoresce numai în imediata apropiere a sursei radioactive. Orice radioactivitate care a fost divizată de enzimă nu trebuie să fie filtrată în SPA.

1 . Va prezenta un compus particular o legare suficientă la receptorul cunoscut?
2 Un anumit compus va avea proprietăți ADMET nedorite?

Pentru a răspunde la aceste întrebări, trebuie să construim modele computerizate ale interacțiunii medicamentelor cu receptorii (docking, modelare moleculară, mecanică cuantică) și modele de predicție a proprietăților ADMET pe baza structurii chimice (modele QSAR). Ca o mare parte a descoperirii de medicamente, procesul de screening virtual este unul ciclic. Începeți cu o colecție de structuri și rulați modele predictive pe ele, generând un subset de structuri „cele mai bune". Testăm apoi structurile llte.se în teste sau ecrane reale pentru a vedea dacă predicțiile au fost corecte. În cele din urmă, încorporăm informațiile învățate din testele reale înapoi în modelele noastre predictive pentru a le îmbunătăți pentru utilizare ulterioară. [:"]

Modelele pentru predicția legării apar din domeniul modelării moleculare. Aceasta include mecanica moleculară (predice structurii 3D a moleculelor din punctul de vedere al nucleelor atomice) și mecanica cuantică (predice structurii 3D a moleculelor din punctul de vedere al electronilor lor). Putem genera structuri 3D destul de precise ale moleculelor de sine stătătoare cu oricare dintre aceste abordări. De asemenea, putem modela interacțiunea a două molecule și putem prezice dacă vor prezenta legături de hidrogen sau interacțiuni electrostatice sau lipofile. Dacă cunoaștem structura 3D a unui receptor, putem prezice dacă un anumit compus se va „tipa" în receptor cu o legare suficient de strânsă pentru a prezenta substraturi normale de la legarea, adică un inhibitor enzimatic (sau un medicament). În mod obișnuit, acest lucru nu ia în considerare efectele transportului, metabolismului, interacțiunii cu solventul etc. În consecință . Cu [toate] acestea, în scopul screening-ului, aceasta este adesea adecvată, dacă se preconizează că o structură va prezenta o legare strânsă , va fi probabil sintetizată și testată într-un test HTS real, pentru a obține o estimare mai precisă a activității sale analiza bazele de date mari de structuri împotriva unor ținte precum cancerul și antraxul.

Putem combina predicția legării la un receptor cu proiectarea moleculelor. Dacă începem cu un set de blocuri de construcție și un receptor cunoscut, putem alinia blocuri de construcție complementare cu buzunare din receptor, în conformații care maximizează legăturile de hidrogen și alte interacțiuni . Atunci când fragmentele sunt aliniate, putem apoi conecta fragmentele cu fragmente distanțiere de dimensiuni adecvate pentru a „construi" o moleculă de medicament în limitele receptorului, abordarea litis este uneori numită *de limită* sau *de structură a designului de droguri* . Pe măsură ce modelele ottr pentru legarea de receptori se îmbunătățesc, această abordare devine din ce în ce mai populară. [32]

În 1997, cercetătorii de la Pfizer s-au uitat la cele 10 lacrimi anterioare de proiectare a medicamentelor, inclusiv toate eforturile lor de chimie combinatorie." Ei au descoperit că, de la introducerea chimiei combinatorii, chimiștii au avut tendința de a proiecta structuri mai mari, mai complexe și mai lipofile decât în trecut . devenind mai greu de optimizat
droguri. Acest lucru l-a determinat pe Lipinski să enumere câteva reguli pentru respingerea structurilor. El a propus respingerea oricăror structuri care nu respectă două sau mai multe dintre următoarele criterii:

- Greutatea moleculară trebuie să fie <500.
- Numărul de donatori de legături de hidrogen (NH. OH) ar trebui să fie mai mic de 5.
- Numărul de acceptori de legături de hidrogen (—N—. —O—. —S—) trebuie să fie mai mic de 10.
- *P* calculată ar trebui să fie mai mică de 5.

Deoarece numărul 5 apare în multe dintre aceste criterii, ele au devenit cunoscute drept „regula celor cinci". Aceste reguli și reguli similare au fost adoptate pe scară largă de companiile de medicamente în programele lor de descoperire. Ele se încadrează în categoria generală de „reguli de afaceri" – linii directoare pentru buna desfășurare a afacerilor și a cercetării. Ar trebui totuși să fii precaut și să le folosești ca linii directoare și nu reguli stricte, pentru a evita pierderea unor structuri importante ale medicamentelor care se întâmplă să nu respecte regulile, dar care arată totuși activitate ridicată și proprietăți ADMET acceptabile. [34] „Regula celor cinci" este concepută pentru a fi un filtru da/nu pentru respingerea structurilor. Mai multe modele cantitative concepute pentru a prezice o anumită valoare sau un nivel de proprietate au fost, de asemenea, dezvoltate. Exemplele includ prezicerea permeabilității celulelor Caco-2 (celulele Caco-2 sunt celule epiteliale intestinale umane care pot fi stratificate și studiate in vitro)" și predicția legării la citocromul P-450 (o enzimă hepatică majoră implicată în metabolism). [3 ' 1]

DIVERSITATEA CHIMICA SI PROIECTAREA BIBLIOTECEI

Universul compușilor de dimensiunea unei molecule de medicament care ar putea fi sintetizați este enorm. De exemplu, o polipeptidă cu 100 de reziduuri ar putea regenera structuri posibile IDO [2 "] sau IO [4 ']. Dacă s-ar sintetiza doar 1 g din fiecare, ar fi o masă comparabilă cu masa universului cunoscut (aproximativ IO [50] kg!) (Peterson, J.: Universe in the Balance. *New Scientist are* nevoie de combinație clară, 1628:0026). pentru a selecta cu atenție schelele și blocurile de construcție care vor fi sintetizate Din anii 1980, chimiștii au adoptat multe tehnici de calcul pentru a ajuta la proiectarea și selectarea structurilor de bibliotecă.

De obicei, în proiectarea medicamentelor există patru scenarii posibile pentru cantitatea de informații cu care începem [57]

1. Wc nu cunoaște structura receptorului și nu avem liganzi sau inhibitori cunoscuți. Aceasta este în principal o ușurință pentru screening-ul in vitro de mare capacitate a bazelor de date și bibliotecilor existente de medicamente, în speranța că o anumită structură poate afecta receptorul și poate servi ca punct de plecare pentru dezvoltarea conducerii. Adesea, este direct la a 11-a structuri existente cu potență micromolară. Problema devine apoi una de a decide cum să modifice structurile pentru a produce altele noi din punct de vedere al brevetelor și să prezinte proprietăți biofaroiaceutice adecvate.
2. Nu cunoaștem structura receptorului, avem liganzi sau inhibitori cunoscuți. Aceasta a fost cândva cea mai comună

siluulion în proiectarea medicamentelor. Abordarea obișnuită pentru selectarea structurilor pentru teste ulterioare este de a găsi structuri în baze de date chimice. Unitățile sunt similare ca structură și proprietăți cu inhibitorii cunoscuți. O abordare comună este dezvoltarea unui model de farmacofor pentru receptor, bazat pe suprapunerea structurilor cu activitate cunoscută. Acesta poate apoi el a folosit ca o *interogare de căutare* într-o bază de date cu structuri chimice pentru a găsi structuri care au aceleași grupuri funcționale în pozițiile relative.

3. Cunoaștem structura receptorului și avem liganzi sau inhibitori cunoscuți. Acest lucru devine din ce în ce mai mult planul de afaceri pentru receptorii cunoscuți. Există aproximativ 100 de complexe receptor-lignnd cunoscute publicate în Protein Data Bank, dar au relevanță pentru bolile umane existente. Companiile farmaceutice au mult mai multe exemple. De îndată ce o companie farmaceutică brevetează un medicament cu activitate pentru un receptor cunoscut, alte companii se grăbesc să utilizeze aceste informații pentru a încerca să dezvolte structuri noi cu o potență mai mare, activitate de durată mai lungă, mai puține efecte secundare etc. Acest lucru este valabil mai ales dacă piața pentru agent este una mare. Tehnicile pentru găsirea de noi medicamente în această situație combină *(a)* descoperirea de farmacofor folosind liganzi cunoscuți cu <*b)* andocare și modelarea moleculară a noilor structuri pentru a vedea cât de bine se potrivesc în receptor. Acest lucru este cunoscut sub numele de *screening virtual* și

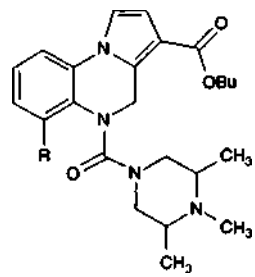
devine din ce în ce mai important în timp. Calitatea rezultatelor screening-ului virtual depinde de calitatea structurilor proteinelor și moleculei medicamentului cu care începem și de acuratețea funcțiilor matematice care prezic gradul de legare de la factori precum - interacțiunile sterice, electrostatice, de hidrogen și lipofile între medicament și receptor.

4. În scenariul final, cunoaștem structura receptorului, dar nu avem liganzi sau inhibitori cunoscuți. Acesta este un caz mai puțin probabil pentru scenariul 3, dar decodificarea genomului uman poate schimba acest lucru. Dintre cele 30.000 sau mai multe gene care sunt adnotate din genom, se estimează că poate că UR ar putea avea o anumită relevanță pentru boala umană. Aceasta ar reprezenta 3.000 de noi ținte enzimatice cu care să lucreze designerii de medicamente. Cercetătorii se așteaptă ca 10 sau mai multe ținte noi să fie înțelese pe an, așa că acesta promite a fi un proiect pe termen lung. În multe cazuri, enzima sau proteina structurală pe care o codifică o genă pot fi greu de cristalizat pentru anuliza cu raze X sau de studiat în soluție folosind RMN. În astfel de cazuri, modelarea moleculară a proteinei poate fi utilizată pentru a prezice structura enzimei. O abordare comună este modelarea *omologiei* , în care secvențelor t>f proteinei necunoscute li se atribuie structuri secundare și terțiare pe cele ale proteinelor cunoscute cu secvențe similare. IBM s-a angajat într-un proiect cunoscut sub numele de „Blue Gene". pentru a încerca să prezică structurile și situsurile receptorilor tuturor produselor proteice ale genomului uman, pe o perioadă de câțiva ani, folosind super computere. Odată ce structurile enzimelor sunt cunoscute sau prezise, screening-ul virtual poate fi folosit pentru a găsi molecule de medicamente care s-ar putea încadra în receptor.

Presupunând că unul dintre scenariile de mai sus deține un proiect de descoperire a medicamentelor, de obicei se trece printr-o secvență de biblioteci chimice pe calea de a conduce descoperirea și optimizarea. Acest proces are mai multe faze, iar bibliotecile care sunt proiectate în orice fază dată prezintă niveluri diferite de diversitate, dimensiune și specificitate pentru receptorul dat . Scopul proiectării bibliotecii este de a selecta un subset de molecule dintr-o colecție mai mare, astfel încât să luăm mostre din diferite regiuni ale spațiului chimic. Dacă biblioteca este o bibliotecă inițială sau *exploratorie* , dorim să prelevăm cât mai mult spațiu chimic, așa că căutăm structuri cu o mare diversitate. Dacă biblioteca este o bibliotecă mai *concentrată* , dorim să eșantionăm o regiune mai mică a spațiului chimic în vecinătatea celei mai active structuri descoperite în biblioteca exploratorie. Dacă biblioteca este o *optimizare* li
brary. vrem să căutăm mici schimbări în structura de bază . pentru a găsi cea mai bună combinație de substituenți care va produce cea mai mare activitate.

Prima sarcină este de a defini și cuantifica *diversitatea chimică.* Acest lucru necesită o definiție a *asemănării chimice,* deoarece diversitatea este în esență opusul asemănării. Există mai multe moduri de a cuantifica similaritatea moleculară. Două abordări comune în chimia combinatorie sunt *(a)* definirea similarității ca fiind apropierea structurilor între ele în spațiul unor descriptori fizico-chimici sau topologici (de exemplu, solubilitatea log *P.* sau suprafața moleculară polară) și *(I>)* definirea asemănării ca numărul de caracteristici structurale simple pe care compușii le au în comun (de exemplu, grupări carbonil, etc.).

Luați în considerare moleculele din tabelul 3-2. Dacă prima moleculă, dietilstilbestrol, este folosită ca sondă de similitudine într-o bază de date cu structuri de medicamente, pot fi găsite câteva alte structuri (dintre care unele sunt estrogeni, dar multe dintre ele au alte activități). „Cele mai multe structuri similare au activitate estrogenică și au valori similare cu cele ale unora dintre ceilalți descriptori din tabel. Unii descriptori prin ei înșiși ar fi predictori slabi ai similitudinii moleculare. De exemplu, se pot găsi multe structuri cu valori log *P similare* , dar cu caracteristici structurale diferite. Din acest motiv, au existat unele controverse cu privire la care este „cea mai bună" abordare a similitudinii și diversității." În designul bibliotecilor exploratorii, scopul este de a eșantiona o mare varietate de structuri chimice, deci este rezonabil să se utilizeze diferite măsuri care se concentrează pe diferențele structurale, cum ar fi similitudinea moleculară 2D. În proiectarea bibliotecilor de optimizare , scopul este deseori dublu: creșterea potențialității și optimizarea proprietăților în structura AD sunt de obicei Asemănarea 2D între ele. Dar modificările minore ale substituenților pot modifica proprietățile fizico-chimice și pot modifica interacțiunea frecvenței cu receptorul, astfel încât ceilalți descriptori din Tabelul 3-2 sunt adesea mai utili în etapa de optimizare a plumbului a unui proiect.



RH (6,7 nM)
R -- Eu (470 nM)

Figura 3-14 ■ Schimbarea unui atom de H într-o grupare metil are un efect mare asupra legării la receptorul acidului o-aminobutiric ($GABA_A$) .

TABELUL 3-2 Similitudinea structurilor cu dietilstilbestrolul (DES), folosind diverşi descriptori

Moleculă	LogP	Suprafața polară	Nr. acceptori de legături H	Nr. donatori de obligațiuni H	Nr. de rotativ Obligațiuni	Similaritate moleculară 2D cu DES
	5,64	40,5	2	2	2	100
X OH	7,91	29.5	1	2	5	76
oAz	6,78	52.6	0	4	8	56
1 0						
O	5,68	40,5	2	2	5	40
	5.34	20.2	1	eu	0	36
	5,58	40,5	2	2	4	33

După ce s-a hotărât asupra unei anumite meuuri de diversitate, următorul pas este selectarea efectivă a structurilor din colecția inițială . De obicei, selectăm compuși întregi pentru HTS sau reactivi pentru a fi utilizați într-o anumită etapă sintetică. Procesul de selecție constă în utilizarea unor - măsuri de similaritate/diversitate pentru a alege compușii care prelevează spațiu chimic într-un mod adecvat pentru biblioteca generată. Astfel, pentru o bibliotecă exploratorie, am alege diverse structuri cu cât mai multe variații structurale posibil, poate supuse unor reguli despre dimensiune, lipofilitate, etc. Pentru o bibliotecă de optimizare, am alege .substituenți pentru o schelă dată care acoperă spațiul QSAR tradițional, care include proprietățile sterice, electronice și lipofile ale substituenților.

Metodele de selectare a structurilor provin în principal din statistici și QSAR. [4] " Acestea includ următoarele:

- Selectare aleatorie. Aici lăsăm computerul să aleagă la întâmplare structuri din (colecția inițială. Putem „prejudicia" selecția aleatoare prin filtrarea structurilor pe măsură ce sunt alese și respingându-le pe cele pe care știm că nu le dorim sau care sunt prea asemănătoare cu structurile deja alese.
- Selecția vizuală. Dacă am selectat, de exemplu, lOdescriptori pentru spațiul nostru chimic, este dificil să găsim metode de afișare care să poată afișa date în dimensiuni mari. Există metode *de proiecție* în statistică care pot face o „umbră" a punctelor din spațiul de dimensiuni mari pe două sau trei dimensiuni . moment în care un grafic de dispersie bidimensional (2D) sau tridimensional (3D) poate fi utilizat pentru a vedea modul în care punctele sunt distribuite și pentru a selecta compuși. O metodă standard pentru această proiecție este *analiza componentelor principale* (PCA). În această abordare, generăm câțiva descriptori noi . componentele principale, care sunt combinații liniare ale descriptorilor originali (pc, = W|.n + >'jv : + —) cu fiecare descriptor (r) ponderat (n) în funcție de cât de mult contribuie la variația globală a datelor.
- Binning. Dacă wc împărțim spațiul chimic în regiuni, cum ar fi pătratele pe o tablă de șah, putem alege molecule din fiecare regiune pentru a ne construi biblioteca. Probabil că unele regiuni vor avea multe structuri în ele și putem alege mai multe din astfel de zone. Unele regiuni vor fi goale. Acestea sunt denumite *găuri* în colecția noastră și este posibil să dorim să proiectăm structuri cu valori de proprietate care ar ajuta la umplerea acestor găuri.
- Analiza clusterelor. Această metodă implică utilizarea unor - proceduri statistice care încearcă să descopere grupări naturale de compuși pe baza asemănării sau distanței dintre ei. Metodele de grupare funcționează fie prin împărțirea spațiului pe baza densității compușilor (de exemplu, gruparea K înseamnă grupare), fie prin legarea compușilor într-o structură arborescentă (grupare ierarhică). Rezultatul este alocarea fiecărui compus unui grup sau grup. Compușii dintr-un cluster sunt mai asemănători sau mai apropiați unul de celălalt, în medie, decât cu compușii din alte clustere.
- Design experimental. Dacă am selectat un subset de structuri - din colecția noastră, putem folosi oricare dintre mai multe măsuri statistice pentru a cuantifica diversitatea subsetului nostru. În plus, există proceduri de selecție statistică care, dacă sunt urmate, vor face mai probabil (dar nu garantează) că vom alege subseturi din ce în ce mai diverse. Acestea sunt proceduri *de optimizare* și sunt utilizate pe scară largă în proiectarea de experimente, anchete statistice . etc. Un exemplu de procedură comună este una numită *D-optimal selection,* care este concepută pentru a alege un suhset de puncte care sunt cât mai larg separate unele de altele.
- Algoritmi genetici. Această procedură de optimizare este inspirată de modul în care funcționează genetica și selecția naturală. Pentru a folosi un algoritm genetic, pretindem că colecția noastră este un „genom" artificial. Fiecare structură din colecție este un hase sau șir de baze din genom (în loc de A. T, G și C, hase

desemnarea este doar l sau ()). Wc începe hy să genereze șiruri aleatorii de ls și Os pentru a reprezenta genomul. Fiecare siring este măsurat pentru diversitatea pe care o reprezintă structurile din șir. Aceasta se numește *fitness-* ul șirului. Apoi, se aplică operațiile genetice de mutație, încrucișare și recombinare, pentru a genera noi populații de ls și Os. Unele dintre acestea vor avea valori de fitness mai mari (mai multă diversitate) decât altele. De-a lungul timpului, pe măsură ce repetăm operațiunile genetice, genomul general se va îmbunătăți spre colecții mai diverse de structuri .

Cele mai multe dintre aceste metode, inclusiv calcularea descriptorilor și măsurarea similarității moleculare, fac parte din sistemele software de chimie combinatorie. Aceste sisteme sunt furnizate de modelarea moleculară și de companii de informații chimice, cum ar fi Accelrys. Lumina zilei. MDL. și Tripos. Ele funcționează de obicei în contextul unei baze de date cu structuri chimice. Astfel de baze de date pot stoca structuri 2D. Modele 3D, reacții, structuri generice, blocuri de construcție și toate datele fizico-chimice și de inventar într-un singur depozit, uneori numit *depozit de date.* Datele chimice sunt indexate și accesate după structura sau ID-ul structurii. Datele biologice sunt de obicei indexate și accesate prin test sau ID test. Din acest motiv, majoritatea companiilor de medicamente au stocat în mod tradițional datele chimice și biologice separat și au folosit sisteme diferite pentru acces . În ultimii câțiva ani, a devenit obișnuit să stocheze atât structurile chimice, cât și datele biologiei în baze de date relaționale, cum ar fi Oracle. Această tendință de integrare a celor două tipuri de date este motivată în mare parte de fluxul de informații pe care chimia combinatorie și HTS îl generează. Majoritatea companiilor farmaceutice mari sintetizează și testează de l (XX) ori mai multe structuri astăzi decât erau acum 15 până la 20 de ani. cu o creștere similară a cantității de informații care trebuie colectate, organizate, stocate și interpretate. Companiile de medicamente se inspiră de la comercianții mari cu amănuntul și vânzătorii financiari și adoptă tehnici de „data mining" pentru a căuta asociații ascunse, grupuri . și relații predictive în munții de date pe care le colectează în bazele lor de date. [41]

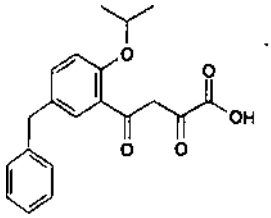
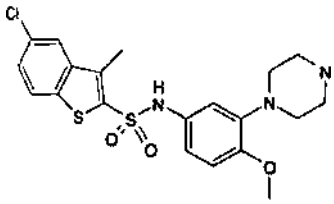
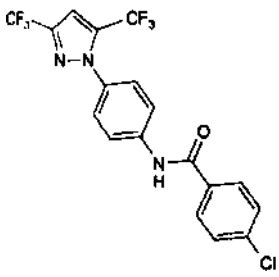
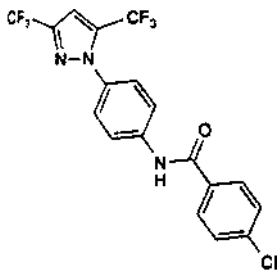
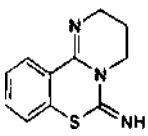
BIBLIOGRAFIE DE CHIMIE COMBINATORIALĂ: A FUNȚIONAT?

Un raport publicat în 1998 a arătat că practic toate marile firme farmaceutice au adoptat chimia combinatorie într-o oarecare măsură în procesul lor de descoperire a medicamentelor. [42] Gradul de adopție a variat între 16 și 100% din sinteza de noi medicamente, cu o medie de 66%. În mod clar, firmele farmaceutice au o mare mizа în chimia combinatorie, dar a ieșit cu adevărat? În momentul scrierii acestui articol, firmele farmaceutice suferă creșteri mari ale cheltuielilor de cercetare și dezvoltare, dar cu o scădere a numărului de medicamente noi în curs de dezvoltare. Multe firme au o mare parte din medicamentele lor de succes (>1 miliard de dolari în vânzări pe an) să nu fie brevetate în următorii câțiva ani. O parte a problemei a fost urmărirea doar a câtorva. ținte terapeutice extrem de profitabile. De exemplu, pe piață există cel puțin șapte medicamente anti-colesterol cu statine : cel mai profitabil. Lipitor, acum colectează aproximativ 7 miliarde de dolari în vânzări pe an pentru dezvoltatorul său. O altă problemă a fost comercializarea de medicamente care păreau a fi sigure, chiar și pe parcursul perioadei clinice

Inale, dar s-a constatat mai târziu că provoacă reacții adverse grave și chiar fatale (de exemplu, Seldane și Baycol).

Nu există nicio îndoială că chimia combinatorie a fost eficientă în generarea unui număr mare de structuri de plumb. Multe companii farmaceutice au început să utilizeze combinația chimie pentru a-și construi bibliotecile interne de structuri care ar putea fi „exploatate" pentru activitate împotriva receptorilor nou descoperiți. O firmă farmaceutică tipică are acces la informații cu privire la 10 până la 20 de milioane de structuri din surse comerciale (diverși furnizori de software chimic și companiile americane).

TABELUL 3-3 Exemple de structuri de plumb obținute prin chimie combinatorie

Structura	Sursă țintă		Mecanism
		Integraza HIV-1	Blocați integrarea virală
	SmhhKline Beecham	5-HT 0 uman receptorul serotoninei	, tulburări cognitive
	Abbott	Intcrlcukin-2	Inhibarea citokinelor
	Pfizer	Pamcsil transferaza o	inhibiție
	Parke Davis	KDO-8-P sintetaza	Inhibare: antibacterian

poate Chemical Society Chemical Abstracts Service). În plus . companiile mari au propriile baze de date de milioane de lire sterline. Golebiowski și colab. [43] descriu modul în care au fost obținute structuri de plumb cu o mare varietate de activitate prin utilizarea chimiei combinatorii. Câteva exemple sunt prezentate în Tabelul 3-3, demonstrând varietatea de tipuri structurale care au fost generate. O perspectivă a industriei publicată în 2001 a raportat 46 de compuși în studiile clinice umane care provin din HTS ale bibliotecilor care au fost identificate între 1992 și 1998. [44]

Ceea ce se poate argumenta este dacă obiectivul de a genera structuri de plumb este suficient, în lumina unei rate de respingere în creștere a medicamentelor candidate în studiile clinice, cauzată de efecte secundare și alte eșecuri legate de ADMET. Majoritatea cercetătorilor ar fi de acord că trebuie să prezicăm mai bine „drogabilitatea" unui lead înainte de a fi efectuate multe teste, dacă este cazul. După cum sa menționat în secțiunea privind screening-ul virtual, multă muncă este dedicată dezvoltării unor metode mai bune in vitro și de calcul pentru prezicerea proprietăților ADMET. Alternative la chimia combinatorie apar în literatura de specialitate. chimia ar trebui să fie calitatea, nu cantitatea, a lead-urilor.

Unele tendințe care apar în literatură includ *(a)* biblioteci mai mici, câteva mii de structuri atent selectate mai degrabă decât 250.000 de cele proiectate în grabă; *(h)* o atenție sporită acordată proprietăților ADMET în fazele incipiente ale descoperirii medicamentelor; *(c)* miniaturizarea sintezelor și a analizelor, folosind *microfluidică și* nanotehnologie , atât pentru rapiditate, cât și pentru conservarea resurselor; și *(d)* o integrare a -tehnologiei chimiei genomice și combinatorii pentru o mai bună utilizare a genomului uman în formarea în proiectarea de noi medicamente. [46] Majoritatea chimiștilor sunt de acord că chimia combinatorie, după 20 de ani de evaluare, este o implementare vitală, dar nu singura, în setul de instrumente pentru descoperirea medicamentelor care ar trebui utilizat. La fel ca și alte instrumente, poate fi aplicat în mod inteligent pentru un mare beneficiu sau poate fi folosit greșit.

RESURSE PENTRU CHIMIE COMBINATORIALĂ

Cărți

Beck-Sivklinger, A. și Weber, P.: Strategii combinatorii în biologie și chimie. New York, John Wiley & Sons. 2002. (Cea mai bună introducere scurtă disponibilă)

Bunin, BA: Indicele combinatorial. New York. Presa Academică. 1998 (o referință cuprinzătoare, orientată spre chimie).

Czarnik. AW. și DeWitt. SH (eds.): A Practical Guide to Combinatorial Chemistry. Washington, DC. Societatea Americană de Chimie . 1997.

Fenniri. H.. Chimie combinatorie — O abordare practică. Oxford, Marea Britanie, Oxford University Press. 2000. (Experimente de laborator)

Ghose. AK. și Viswanadhan. VN; Proiectarea și evaluarea bibliotecii combinatorii. Principii, instrumente software și aplicații în descoperirea medicamentelor. New York, Marcel Dekker, 2001.

Gordon. E. M„ și Kerwin. JJF (eds.): Combinatorial Chem istry and Molecular Diversity in Drug Discovery. New York, Wiley-Liss, 1998.

Terrett. N.: Chimie combinatorie. În Compton, RG. Davies, SG. și Evans. J. (eds.). Masterat în Chimie de la Oxford. Oxford, Marea Britanie. Oxford University Press, 1998. (O scurtă introducere, foarte ușor de citit)

Jurnalele

Chimie combinatorie și screening cu randament ridicat— Bentham Publishers

Drttg Discovery Today — Reed Elsevier

Journal of Chemical Information and Computer Sei ences —American Chemical Society

Journal of Combinatorial Chemistry — Societatea Americană de Chimie

Modern Drug Discovery - Societatea Americană de Chimie

Diversitatea moleculară — Kluwer

Nature Reviews Drug Discovery — Nature Publishing Group *Trends in Biotechnology (TIBTECH)* — Elsevier

Videoclipuri

Chemical Diversify: Aplicații ale abordărilor computaționale Washington, DC. Societatea Americană de Chimie. 1995.

Chemical Diversify: Synthetic Techniques of Combinatoria. Chimie. Washington. DC. Societatea Americană de Chimie 1995.

Site-uri web

http:/Avww.combi-web.com — Portal web sponsorizat de corporații. Accesat la 3 decembrie 2002.

hiip:/Awwwxomhichem.net/home/login.asp —Meniu de dezvoltare recentă*, accesat la 3 decembrie 2002.

http://www.combinatorial.com— Site Web pentru textul Indexului Combinato rial. Accesat la 3 decembrie 2002.

htrp://www.geocities.com/ResearchTriangle/Lab/4688/ combinatorial chemistry.htm— Site web neoficial de chimie combinatorie. Actualizat la 5 martie 2002.

http://www.microarrays.org— Site-ul Universității din California din San Francisco. Accesat la 3 decembrie 2002.

TERMINOLOGIE DE CHIMIE COMBINATORIALĂ

Următorii termeni sunt unii dintre cei mai des utilizați în chimia combinatorie și HTS. Glosare mai complete pot fi găsite în Bcck-Sicklingcr. A. și Weber, P.: Strategii combinate în biologie și chimie. New York. John Wiley & Sons, 2002, și în MacLean, D„ și colab.: Glos sary of terms used in combinatorial chemistry. J. Comb. Chern. 2:562-578, 2000.

ADMET (de asemenea, ADME, ADMET-PK): colecția de proprietăți ale unei mole legate de absorbție, distribuție, metabolizare , excreție, toxicitate și farmacocinetică. Acești factori sunt din ce în ce mai luați în considerare în proiectarea bibliotecii combinatorii. pentru a produce molecule care vor fi mai potrivite ca medicamente.

Aptamer: moleculă de ARN care prezintă legare specifică la o țintă, de obicei o proteină. Aptamerii sunt adesea folosiți în razele microar în locul anticorpilor, pentru a lega liganzii peptidici.

Sinteză matrice: formă de sinteză paralelă în care vasele de reacție sunt menținute într-o anumită aranjare spațială , cum ar fi o grilă într-o placă de microtitrare. Astfel de rețele generate pe bază microscopică sunt denumite *bibliotecă adresabilă spațial.*

Coloana vertebrală: O schelă liniară de care sunt atașați substituenții. Coloana vertebrală obișnuită include coloana vertebrală a carbonului pep *tides* și peptoide.

Granulă: O particulă sferică de suport solid. De obicei, 50 până la

jim în diametru, ele se umflă în solvent, permițând accesul de către reactivi sintetici pentru reacție, spălare, etc. *Încărcarea* pe un cap este cantitatea de țintă sintetică care poate fi atașată la o singură bilă, care este în intervalul nanomolar.

Codare binară: Tehnica de codificare a unei biblioteci bazată pe prezența sau absența etichetelor pe o mărgele. Astfel, secvența OIHN)I ar codifica prezența a trei din șase întârzieri posibile. Numărul de combinații care pot fi codificate este 2". unde n este numărul de poziții din șir.

Binning: O procedură de calcul care permite selectarea structurilor chimice dintr-o gamă largă de diversitate. Structurile sunt grupate în coșuri pe baza structurilor fizice sau chimice comune.

Building Mock: Unul dintr-un set de reactivi interschimbabili care pot fi utilizați în sinteza unei biblioteci generice.

Capacitate: cantitate teoretică de material care ar putea fi atașată unei mărgele. Din cauza obstacolelor sterice ale țintei sintetice, aceasta poate fi mai mare decât cantitatea reală.

Electroforeza capilară: Metodă de separare a componentelor unui amestec prin plasarea amestecului la un capăt al unui capilar umplut cu gel. Un gradient continuu de sarcină electronică de-a lungul capilarului determină separarea componentelor, la fel ca o separare cromatografică, dar bazată pe sarcina, dimensiunea și forma moleculelor.

Clivaj: Procesul de eliberare a unui compus dintr-un suport solid, permițând testarea sau analiza în soluție. Agenți speciali de re* sau enzime pot fi utilizați pentru a elibera compusul fără a reacționa cu acesta sau a-l modifica.

Analiza clusterelor: Tehnica statistică sau de recunoaștere a modelelor pentru a grupa un set de structuri în grupări sau clustere „naturale" pe baza proprietăților fizico-chimice sau structurale. Rezultatul este similar cu binning-ul și ambele metode sunt utilizate în mod obișnuit pentru a selecta un eșantion reprezentativ de structuri, fie pentru screening, fie ca blocuri de construcție pentru sinteza combinatorie.

Combinatoriu: Se referă la combinații de obiecte.

Chimie combinatorie: Utilizarea unui proces combinatoriu pentru a prepara seturi de compuși din blocuri de construcție.

Bibliotecă combinatorie: un set de compuși preparați prin chimie combinată.

Legătura încrucișată: utilizarea adecvată a unui polimer într-un suport solid, astfel încât firele lungi de polimer sunt interconectate în diferite puncte prin secvențe relativ scurte - la fel ca treptele de pe o scară flexibilă. Reticularea afectează proprietățile polimerului, inclusiv capacitatea acestuia de a se umfla în diferiți solvenți.

Decodificare: Pentru a „citi" o etichetă chimică sau electronică atașată la o sferă sau alt suport solid, în scopul de a determina secvența etapelor de reacție care au fost aplicate capului dat. Acest lucru permite determinarea compoziției țintei sintetice de pe mărgele.

Deconvolut: Pentru a face rezultatele unui experiment combinatoriu mai puțin complexe, de obicei prin întoarcerea și reanalizarea sau - resintetiza unui subset al structurilor din bibliotecă. Scopul deconvoluției este de a determina care dintre un amestec de compuși este de fapt responsabil pentru activitate.

Dendrimer: Un polimer având o structură foarte ramificată. Dendrimerii pot fi utilizați în locul suporturilor solide pentru atașarea țintelor sintetice și apoi pot fi separați prin cromatografie de excludere a dimensiunii aripilor.

Descriptor: O reprezentare numerică a unei proprietăți moleculare, fie o proprietate în bloc (cum ar fi log *P)* sau o proprietate structurală bidimensională (2D) sau tridimensională (3D). Când descriptorii codifică prezența sau absența unei proprietăți, ei sunt de obicei reprezentați prin Is și Os. iar colecția de descriptori se numește *amprentă* a moleculei.

Bibliotecă direcționată (focalizată): O bibliotecă care utilizează un număr limitat de blocuri alese pe baza unor informații sau a unei ipoteze care definește funcționalitățile necesare activității.

O bibliotecă direcționată se află la jumătatea distanței dintre o bibliotecă *de explorare inițială și o bibliotecă de optimizare finală* în dimensiunea și diversitatea sa generală.

Diversitate: „Nerelația" a unui set de. de exemplu, construirea de blocuri sau membri ai unei biblioteci combinatorii. Măsurat folosind descriptori fizico-chimici sau structurali, un set cu o mare diversitate se întinde pe o parte mai mare a „spațiului chimic". Analiza cluster este o tehnică utilizată pentru cuantificarea diversității.

Bibliotecă dinamică: un amestec de compuși într-un echilibru dinamic cu, de exemplu, un proces sintetic. Dacă un receptor este introdus în sistem, echilibrul se va schimba pentru a produce mai mulți compuși care se leagă strâns cu receptorul.

Codificare: Procesul de adăugare a unei etichete chimice sau electronice la o sferă în scopul „înregistrării" secvenței etapelor de reacție la care sferelele a fost expuse. Prin *decodificarea* etichetei rezultate . poate prin tratarea unei etichete ADN cu reacție în lanț a polimerazei și analizarea oligonucleotidei, poate fi determinată natura exactă a țintei sintetice de pe granulă.

Enumerare: Procesul de a descrie în mod explicit toate structurile specifice pe care le conține o structură generică sau o bibliotecă.

Epitop: regiunea unei catene proteice care este recunoscută de un anticorp.

Amprentă: o serie de numere <«i, IM. .. .) care reprezintă numeric o structură dată ca valori ale descriptorilor fizico-chimici sau structurali. De obicei, numerele sunt binare (0 sau I). dar pot fi și numărări* (numere întregi) sau valori. Citometrie în flux: tehnică de caracterizare sau separare a particulelor, cum ar fi mărgele sau celule, adesea pe baza fluorenței lor . Folosit pentru a separa margelele care au atașate molecule active biologic.

Sinteză fluoroasă: O abordare a sintezei în fază de soluție care utilizează compuși foarte fluorurati ca suporturi solubile pentru chimia combinatorie. Adăugarea de apă sau solvenți organici determină o separare de fază a suportului fluorurat pentru scindarea ulterioară a structurii țintei sintetice.

Structura generică: Formula structurală generală a unei biblioteci", constând dintr-o *schelă* (structură părinte) plus *reziduuri* (grupe R). Un exemplu simplu este R $_{(}$-CH2C (= O $_{)}$ NH- $_{R2}$

Algoritm genetic: Metodă de proiectare a bibliotecii prin selectarea substituenților pentru bibliotecă în mod inastepwi.se , pe baza aptitudinii bibliotecii rezultate pentru un anumit scop (de exemplu, activitate biologică). La fiecare pas, substituenții lire sunt modificați prin utilizarea principiilor genetice de recombinare, încrucișare, mutație etc. Selectarea combinațiilor „cel mai potrivite" de substituenți dă o bibliotecă care este optimă local pentru scopul dat.

Proteina fluorescentă verde (GFP): O proteină izolată din meduze care are propria fluorescență, h poate fi modificată în diferite poziții pentru a genera molecule care fluorescează la diferite lungimi de undă. ADN-ul pentru această proteină va fi inserat în genomul celulelor pentru a le oferi o etichetă fluorescentă.

Screening cu randament ridicat (HTS): Procesul pentru evaluarea rapidă a activității probelor dintr-o bibliotecă combinatorie sau dintr-o altă colecție de compuși, realizat de obicei prin efectuarea de teste paralele în plăci cu 96 sau mai multe godeuri. O rată de screening de 100.000 de teste pe zi este denumită *screening uhrahigh-throughput.*

Lovitură: un compus care are un anumit nivel necesar de activitate.

HPLC: Cromatografie lichidă de înaltă performanță. Solventul este pompat sub presiune mare printr-o coloană cromatografică care conține un suport foarte* fin divizat. Compușii din amestec se separă în funcție de afinitatea lor pentru suport și *eluează* din coloană la momente diferite, pentru a fi detectați prin utilizarea unui detector optic sau chiar spectronietric de masă (HPLC-MS).

Screening in silico: *screening virtual sec.*

Compus plumb: primul compus din dezvoltarea unui medicament care are proprietățile biologice și fizico-chimice dorite. De obicei, are potență micromolară și, prin optimizarea diferitelor poziții ale moleculei, potența poate fi crescută la nanomolară, moment în care ar fi luată în considerare pentru candidatura la medicament.

Bibliotecă: O colecție de structuri, fie o bibliotecă *generică* (pe baza unor schele plus reziduuri multiple) sau o bibliotecă *de amestecuri*

(conținând diverse schele). Numărul de structuri specifice dintr-o bibliotecă este fie produsul numărului de reziduuri posibile la fiecare poziție variabilă (pentru o bibliotecă generică), fie pur și simplu suma numărului de structuri (pentru o bibliotecă de amestecuri).

Linker: Un lanț chimic care conectează suportul solid sau solubil la ținta sintetică într-un experiment combinatoriu. Linkerul este descompus atunci când compusul dorit este scindat din suport.

„regula celor cinci" Lipinski: un set de criterii pentru prezicerea biodisponibilității orale a unui compus pe baza proprietăților moleculare simple (greutate moleculară. <500; log *P.* <5: numărul de donatori de legături de hidrogen. <5; și numărul de acceptori de legături de hidrogen. <10). De obicei, criteriile sunt aplicate unei biblioteci pentru a filtra structurile din bibliotecă înainte ca orice sinteză să aibă loc. Orice structură care depășește două sau mai multe criterii este respinsă.

Chimie în fază lichidă: Procesul de utilizare a unei molecule mari, solubile, ca suport pentru un experiment de chimie combinatorie .

Încărcare: Proprietate caracteristică a unui suport solid care descrie cantitatea dintr-o anumită specie chimică care poate fi atașată sintetic la o unitate de masă a suportului.

Maparea: Analiza secvenței unei proteine în ceea ce privește o proprietate dorită pentru a identifica reziduurile implicate în legare sau activitate. În mod obișnuit, aceasta implică generarea de secvențe ping scurte, suprapuse ale proteinei, poate pe un microarray. și testarea activității.

Structura Markush: Un tip de reprezentare a structurii în care termeni foarte generali, cum ar fi *alchil* sau *alcool,* pot fi utilizați pentru a descrie substituenții dintr-o structură generică. Folosit în literatura de brevete și adaptat pentru publicațiile de chimie combinatorie .

Membru: Fie *(al* un anumit substituent la o poziție dată într-o structură generică (un membru al grupului R) sau *Ib)* o structură enumerată a unei biblioteci generice, care corespunde unei selecții date de substituenți (un membru al unei biblioteci).

Dimensiunea ochiului: Densitatea firelor dintr-o sită; de asemenea, un termen pentru a descrie dimensiunea particulelor. O particulă de 100 până la 200 de ochiuri va trece printr-un umplutură de 100 mcsh, dar va fi prinsă de un filtru de 200 de ochiuri și constă din particule de 75 până la 150 Mm în diametru.

Microarray: Măștile pot fi folosite în același mod în care șabloanele sunt folosite pentru a face plăci de circuite imprimate, pentru a permite sau bloca lumina UV să provoace reacții chimice într-o zonă definită mică. În acest fel. o bibliotecă de sute sau mii de compuși poate fi sintetizată într-un aspect de grilă, pe o zonă foarte mică, poate o fracțiune de inch pătrat. Microarrayul rezultat poate fi expus la un anumit receptor, iar examinarea cipului sub lumină UV cun dezvăluie care structuri s-au legat de receptor.

Mimetice: Compuși care împărtășesc proprietățile dorite ale altor molecule (de exemplu, afinitatea pentru un anumit receptor), dar nu împărtășesc proprietățile nedorite, cum ar fi susceptibilitatea la pro teases. O clasă importuni de mimetice este mimeticele peptidice.

MImolope: Un compus care imită un epitop; în mod tipic, o secvenţă nonpeptidică care se poate lega la un anumit anticorp. Mimotopii au fost o clasă importantă de compuși studiati în experimentele timpurii de chimie combinatorie.

Monomer: Un membru al unui set de blocuri de construcție, care poate fi încorporat în mod repetat într-o bibliotecă (de exemplu, uminoacizi în biblioteca de peptide u).

Rețea neuronală: procedură de calcul pentru a genera o predicție mod activ) pentru o proprietate sau răspuns. Modelul constă din „noduri" de intrare (datele de intrare), un set de noduri „ascunse" și unul sau mai multe noduri de ieșire (predicții). Fiecare nod se comportă ca un neuron, cu o valoare prag de intrare sub care nu va „declanșa" nicio ieșire. Interconectarea nodurilor permite rețelei să se ocupe de relații neliniare complexe . Rețeaua este antrenată prin ajustarea iterativă a ponderilor la noduri pe baza diferenței dintre rezultatul observat și cel prezis.

Bibliotecă cu omisiuni: Strategie de identificare a membrilor activi ai bibliotecii prin omiterea sistematică a blocurilor de construcție din amestecuri . Observarea activității reduse într-o anumită piscină sugerează că blocul de construcție pe care a fost omis în acel pool contribuie la activitate.

Strategia cu o sferă de un compus: cea mai veche strategie pentru chimia combinatorie în fază solidă, în care fiecare sferă are atașate molecule dintr-o singură structură, mai degrabă decât un amestec de structuri.

Proiectare ortogonală: *(a)* Folosirea grupărilor de protecție sau linkerilor într-un experiment combinatoriu care nu interferează chimic între ele: sau *(b)* o strategie de grupare în care un anumit membru al bibliotecii apare în mai mult de un grup, amestecat cu alți membri. Pool-urile au o singură structură în comun, așa că o lovitură în mai multe pool-uri implică faptul că un anumit membru este responsabil pentru activitate.

Peplold: Oligomer al glicinelor N-substituite repetate care poate emula o peptidă, fără a fi susceptibil la degradarea acidului în tractul gastrointestinal.

Afișarea fagilor: Utilizarea virusurilor bacteriofage ca vase pentru prezentarea unor segmente peptidice scurte ale proteinelor lor native de suprafață. Variind secvențele de gene ale fagilor într-o manieră combinatorie, bibliotecile de peptide vor fi generate și testate -

Pharmacopbore: Ansamblul de factori sterici, electronici și lipofili necesari pentru a asigura interacțiunea moleculei de medicament cu un anumit receptor. Farmacoforele sunt cele mai utile în căutarea unei baze de date cu structuri tridimensionale (3D) și în filtrarea structurilor pentru screening virtual.

Fotolitografia: Procesul prin care mascarea succesiva genereaza modele de lumina care directioneaza transformarile cheniicul in anumite zone ale unei suprafete fotosensibile. Cuplarea diferitelor blocuri de construcție la locuri discrete de pe suprafață dă naștere la micromatrice de compuși adresabile spațial.

Pin: Un dispozitiv alungit în care buza acționează ca un suport solid. O serie de pini, care se potrivesc în godeurile unei plăci de microlitri, poate fi utilizată pentru sinteza paralelă a unei biblioteci combinatorii.

Polietilen glicol (PEG): polimer utilizat pe scară largă în farmacie ca pe bază de unguent. A fost folosit ca suport solubil și ca linker în sinteza combinatorie. Structura lui este

HOCH2CH2O [CH2CH ? O | „ CH2CH2OH

Reacția în lanț a polimerazei (PCR): Tehnica de amplificare a cantităților mici de ADN. începând cu u câteva molecule și obținând suficient material pentru a analiza secvența. De asemenea, utilizat pe scară largă în analiza ADN-ului criminalistic.

Pool: *(a)* Un subset al unei biblioteci combinatorii date"; sau *(b)* procesul de combinare și amestecare a componentelor bibliotecii.

Pool/split (split and mix, split and pool): Strategie pentru asamblarea unei biblioteci combinatorii. Suportul solid este împărțit în porțiuni, fiecare dintre acestea fiind supusă unei reacții date cu un singur bloc de construcție. Adunarea porțiunilor dă un singur buich cu un amestec de componente. Abrogarea secvenței de scindare, reacție și amestecare are ca rezultat o bibliotecă în care fiecare granulă discretă de suport solid poartă un singur membru de bibliotecă (strategie cu o perlă și un compus). Numărul de membri este egal cu produsul numărului de blocuri de construcție încorporate la fiecare pas (adică complet combinatoriu).

Scanare pozițională: strategie pentru identificarea compușilor individuali de interes într-o bibliotecă. Este pregătită o colecție de subbiblioteci.

egal ca număr cu numărul total de blocuri din întreaga bibliotecă . În fiecare grup, o poziție de substituent este menținută constantă prin încorporarea unui singur bloc de construcție, în timp ce celelalte poziții folosesc toate blocurile de construcție posibile. Activitatea într-un grup dat implică faptul că substituentul dat la poziția dată este esențial pentru activitate.

Analiza componentelor principale: Abordare computațională pentru reducerea dimensionalității (adică numărul de variabile) într-o analiză a datelor, prin ponderarea variabilelor în funcție de contribuția lor la

variația globală. Un grafic de puncte din primele două componente principale este ca o „umbră" bidimensională (2D) a datelor multidimensionale, care poate fi folosită pentru a găsi grupuri și relații între puncte (adică compuși).

Spațiu de proprietate: Reprezentare multidimensională a unui set de compuși ca puncte în spațiu. Fiecare axă a spațiului reprezintă un anumit descriptor, fie proprietate întreagă, fie calculat din structura chimică bidimensională (2D) sau tridimensională (3D). Compușii care sunt similari între ei chimic se vor grupa în spațiul proprietății. O altă ipoteză utilizată în proiectarea cărții este că compușii similari structural vor împărtăși activitate biologică similară.

Grup de protecție: Grupul chimic care blochează în mod reversibil - grupurile funcționale pe o țintă sintetică, pentru a le împiedica să intre în reacții secundare nedorite. De exemplu, o grupare OH poate fi protejată prin conversia acesteia într-un ester, apoi hidrolizarea - esterului la un alcool când sinteza este completă.

Codificarea radiofrecvenței: Procesul complet de încorporare în solid susține dispozitivele electronice minuscule care emit semnale de nidiofrecvență la stimularea cu sursă ne electromagnetică. Semnalele pot fi folosite pentru a urmări istoricul de reacție al mărgelei date și, prin urmare, mukeup-ul compușilor atașați.

Codificarea raportului: strategie în care cantitățile de etichete de pe o mărgele oferă informații despre identitatea compusului, mai degrabă decât natura etichetelor.

Rezidu: Porțiunea dintr-o structură chimică care poate fi identificată de la un anumit bloc de construcție, cum ar fi reziduul aluninic dintr-o polipeptidă, într-o structură generică, resturile sau substituenții care corespund grupărilor R din structură.

Rășină: Material polimeric insolubil din care linkuri, țintă sintetică*. și etichetele sunt atașate. Uneori, rășinile sunt pur și simplu folosite pentru a elimina produsele secundare ale unei reacții. În cromatografie . Granulele de rășină sunt folosite pentru a separa compușii după dimensiune sau prin încărcarea unei molecule.

Resinteza: Pregătirea membrilor individuali sau subseturi ale unei biblioteci combinatorii, pentru a urmări o proprietate de interes.

Reverse transcriptază: O enzimă care poate inversa transcripta ARN-ului în ADN-ul corespunzător.

Ribozimă: moleculă de ARN cu activitate catalitică a enzimei.

Sistem robotic: Un sistem automatizat, de obicei controlat de un computer, pentru a transfera materiale prin mișcarea fizică a unui dispozitiv de livrare sau prin mișcarea vaselor de reacție. Sistemele robotice pot fi de uz general și pot fi reprogramate pentru a face o varietate de sarcini diferite, sau pot fi specializate, la un sistem *la cheie* .

Element de legătură de siguranță: un linker care este scindat prin efectuarea a două reacții în loc de cea obișnuită. Acest lucru oferă un control mai mare asupra momentului de eliberare a țintei sintetice.

Scaffold: Partea de bază a unei structuri generice, comună tuturor membrilor bibliotecii". Rețineți că în cazul Ph- RiCfbCfLCOOR?. schela este formată din două fragmente deconectate, separate prin R| substituent.

Rășină scavenger: O rășină introdusă într-un experiment combinatoriu pentru a le citi cu materiale nedorite (exces de reactiv sau produse secundare) și pentru a le îndepărta din experiment.

Selectivitate: Măsoară tendința compusului u de a se lega doar la un anumit receptor țintă. Moleculele medicamentoase ar trebui să aibă selectivitate ridicată, precum și potență.

Suport solid: Material polimeric insolubil, funcționalizat la care se pot atașa membrii bibliotecii sau reactivii, adesea viu u linker, permițându-le să fie ușor separate de solvent, exces de reactiv etc. De obicei, suportul solid se umflă în solvent . permițând reacțiilor să apară în interiorul mărgelei sau al formei mai uleioase. Acest lucru crește foarte mult suprafața disponibilă pentru reacție.

Suport solubil: De obicei, o moleculă mare este solubilă în unii solvenți și. la adăugarea altor solvenți, se separă în faze. Molecula poate servi drept suport pentru atașarea membrilor unei biblioteci combinatorii. Avantajul față de suporturile solide este că reacțiile sunt mai complete în fază lichidă. Uneori numită chimie în fază lichidă. Un exemplu de suport solubil este PEG. care este solubil în solvenți polari dar se separă de cei organici.

Spacer: La fel ca un linker.

Adresabil spațial: având capacitatea de a identifica panoul sau întreaga structură a unei componente sau a unui pool de bibliotecă din locația sa fizică într-o grilă sau o matrice.

Sinteză spot: Sinteză în fază solidă în anumite puncte (pete) de pe o suprafață tvvo-dimensional (2D) (ex. o membrană de celuloză). Recent, tehnicile de imprimare cu jet de cerneală au fost aplicate la sinteza spotului, producând matrice foarte dense de compuși.

Subbiblioteca: un subset al unei cărți combinatorii în care, de exemplu, substituentul unei poziții este menținut constant în timp ce alte poziții sunt variate. Se mai numește și *piscină.*

Cromatografie cu fluid supercritic (SFC): HPLC utilizând un „solvent" cum ar fi CO* lichid sub presiune ridicată. Avantajul este că purtătorul se evaporă, simplificând detectarea compușilor pe măsură ce eluează din coloana cromatografică.

Etichetă: O funcționalitate chimică nereactivă atașată la un suport solid care poartă informații despre istoricul reacțiilor suportului dat și astfel poate identifica cel puțin parțial ținta sintetică atașată. Un exemplu este atașarea diferitelor baze ADN la mărgele la fiecare pas sintetic. Oligonucleotida rezultată poate fi multiplicată prin utilizarea PCR și identificată analitic.

Pliculeț de ceai: Un tip de vas de reacție constând dintr-o pungă de plasă poroasă care închide rășina, dar permite trecerea reactanților și solvenților. Mai multe plicuri de ceai pot fi scufundate într-un anumit reactiv și apoi manipulate dintr-un reactiv în altul pentru a genera biblioteci combinatorii.

Bibliotecă virtuală: O bibliotecă combinatorie care nu are existență fizică: mai degrabă există într-un computer sau pe hârtie. Astfel de biblioteci pot fi generate automat și analizate împotriva filtrelor fizico-chimice precum „regula celor cinci" sau pot fi andocate în receptori prin utilizarea modelării moleculare.

Screening virtual: selecția compușilor prin evaluarea aptitudinii lor prin utilizarea modelului de calcul. Denumit și *screening in xilico.*

REFERINȚE

1. Merrifield. R. B: Sinteza peptidelor în fază solidă. I. Ilie sinteza unui tetnipcpiide. J. Am. Chim. Soc. #5:2149-2154, 1903.
2. Furka, A.: Combinatorial chumistrv: 20 ware.. . Drug Discovery Today 7:1-4, 2002. ' '
3. Houghten. R A.: Metodă generală pentru sinteza rapidă în fază solidă a unui număr mare de peptide: specificitatea interacțiunii antigen-anticorp la nivelul aminoacizilor individuali. Proc. Nall. Acad. Set. SUA «2:5)31-5135, 1985.
4. .Simon. RJ. Kanin. RS. Zuckcmiann. RN. et al. Pcploids: o abordare modulară a descoperirii medicamentelor. Preț. Natl. Acad. Sci. SUA 89:9367-9371. 1992.
5. Miller. S. M . și colab.: Studii proteolitice ale peptidei omoloage și N-
6. Zuckerman. RN. cl al.: Descoperirea liganzilor nanoinolur pentru receptorii cuplați cu proteina G cu membrană 7-tranx dintr-o bibliotecă diversă de peptoizi N-(substituit)-glicinc. J. Med. Chern. 37:2678-2685. 1994.
7. Bunin. B. A . și Kllnian, JA: O metodă generală și adecvată pentru sinteza în fază solidă a derivaților de 1,4-benzodiazepină. J. Am. Chim. Sue. 114:10997-1099«. 1992.
8. Lathed, M.. și Hallhcrg, A.: Încercarea de chimie de mare viteză asistată de microunde : n tehnică nouă în descoperirea medicamentelor. Drug Discovery Today 6; 406-416. 2001.
9. Balkcnhohl, E, el ul.: Sinteza combinatorie a moleculelor organice mici . Angew. Chim. Ini. Ed. Engl. 35:2288-2337. 1996.
10. Murvaurelle. I.. A. și Seebergen PH: Chimie combinatorie a carbohidraților. Corr. Opinează. Chim. Biol. 6:289-296. 2002.
11. Nielsen. J.: Sinteza combinatorie a produselor naturale. Curr. Opinează. Chim. Biol. 6:297-305. 2002.
12. Holmes, CP: Studii de model pentru noi linkeri o-nitrobenzil fotolabili: efectele substituentului asupra clivajului fotochimic. J. Org. Chim. 62:2370-2380. 1997.
13. Rcents, R., Jeyaraj. DA și Waldman. H.: Grupări linker clcavablc enzimatic în sinteza suportată de polimeri. Drag Discovery Today 7:71-75. 2(102.
14. Keating. TA și Armstrong. RW: Diversitatea moleculară prin intermediul unei izocianuri convertibile în condensarea cu patru componente Ugi. J. Am. Chim. Soc. 117:7842-7843. 1995.

15. **Hun. H.. şi colab.; Sinteză combinatorie în fază lichidă. Proc. Natl. Acad. Set. SUA 92:6419-6423. 1995.**
16. **Studer. A., cl al.: Sinteza fluoroasă: o strategie fluoruus-pha.se pentru îmbunătățirea eficienței separării în sinteza organică. Science 275: 823-826. 1997.**
17. **Calderone. CT. el ul.: Dirijarea reacțiilor altfel incompatibile într-o singură soluție folosind sinteza organică modelată cu ADN. Angew. Chim. Ini. Ed. Engl. 41:4104-4108. 2<X)2. ***

IK. **Hughes, I. şi Hunter. D.: Tehnici de analiză şi purificare în chimia high-throughpul. Curr. Opinează. Chim. bio). 5:243-247.2001.**

19. **Yan, B. şi Kumaruvel, G.: Sondarea reacțiilor în fază solidă prin monitorizarea tipurilor IR de compuşi pe o singură perlă de răşină „aplatizată". Tetrahedron 52:843-848. 1996.**
20. **Shuker. SB. el al.: Descoperirea liganzilor de mare afluență pentru proteine: SAR prin RMN. Science 274:1531-1534, 1996,**
21. **Brenner, S. şi Lerner, RA: Chimie combinatorie codificată. Proc. Nall. Acad. Sci. IL SA 89:5381-5383. 1992.**
22. **Nielsen. J.. Brenner. S.. şi Janda. KD: Metode sintetice pentru implementarea chimiei combinatorii codificate. J. Am. Chim. Soc. 115:9812-9813. 1993. ***
23. **http://www.qdois.cnin . Puncte cuantice. 2002.**
24. **Landru. JA, et al.: HTS în noul mileniu - rolul ihc al farmacologiei şi flexibilității. J. Pharmacol. Toxicol. Metode 44:273 -289, 2000.***
25. **Drews, J.: Drag discovery: a historical perspective. Ştiința 287: 1960-1964. 2000.**
26. **Spencer. RW: Screening de mare capacitate a colecțiilor istorice: observații privind dimensiunea fişierului, ținte biologice şi diversitatea plăcilor. Biotchnol. Biocng. 61:61-67, 1998.**
27. **Venton, DL şi Woodbury, CP: Screening combinatorii biblioteci. Chemomctr. Intelege. laborator. Syst. 48:131-150. 1999.**
28. **Tarbit, MH. şi Berman, J.: Abordări cu putere mare pentru evaluarea proprietăților de absorbție, distribuție, metabolism şi excreție ale compuşilor de plumb. Curr. Opinează. Chim. Biol. 2:411-416. 1998.**
29. **Ospatari. W. P„ Stahl. M. T„ şi Murcko. MA: Virtual screening—an overview. Drag Discovery Today 3:160-178. 1998.**
30. **Shoichet. BK. et al.: Descoperirea plumbului folosind andocarea moleculară. Curr. Opinează. Chim. Biol. 6:439-446. 2002.**
31. **http://www.grid.org/prnjccis/patriDt.him . Descărcare software pentru agent United Devices . 2002.**
32. **Bdhm. J.-J. şi Stahl, M.: Proiectarea bibliotecii bazată pe structură: modelarea moleculară se îmbină cu chimia combinatorie. Curr. Opinează. Chim. Biol. 4:283-286. 2000.**
33. **Lipinski. CA, şi colab.: Abordări experimentale şi computaționale pentru estimarea solubilității şi permeabilității în setările de descoperire şi dezvoltare a rezistenței. Adv. Drag Deliv, Apoc. 23:3-25, 1997.**
34. **Oprea. TI: Screening virtual în descoperirea lead-urilor: un punct de vedere. Molecule 7:51-62. 2002.**
35. **Oprea, TI şi Gottfries. J.: Către modelarea minimalistă a absorbției orale. J. Mol. Model. Grafic. 17:261-274, 1999.**
36. **Zuegge. J. şi colab.: Un nitru de screening virtual rapid pentru răspunderea de inhibare a citocromului P450 3A4 a bibliotecilor de compuşi. QSAR 21:249-256, 2002.**
37. **Adang. EP. şi Hermkens. PHH: Contribuția chimiei combinatorii la generarea de plumb: o analiză intermediară. Curr. Med. Chim. 8:985-998. 2001.**
38. **Spellmeycr, DC. şi GrootenhuiN, PDJ: Evoluții recente în diversitatea moleculară: abordări computaționale ale chimiei combinatorii . Ann. Rep. Med. Chim. 34:287-296. 1999.**
39. **Jacobsen, EJ, şi colab.: Piperazine imidazo|L5-a]quinoxaline uree ca GABA de mare afinitate - un ligand cu dublă funcționalitate. J. Med. Chim. 42:1123, 1999.**
40. **Martin, EJ şi Critchlow. RE: Dincolo de simplă diversitate: adaptarea bibliotecilor combinatorii pentru descoperirea drag. J. Comb. Chim. 1:32-45. 1999.**
41. **Oprea. TL et al.: Managementul informațiilor chimice în descoperirea medicamentelor: optimizarea interfețelor de chimie computațională şi combinatorie . J. Mol. Model. Grafic. 18:512-524. 2000.**
42. **Merritt. AT: Adoptarea noii tehnologii în optimizarea lead-ului pentru descoperirea rezistenței. Drag Discovery Today 3:505-510. 1998.**
43. **Golcbiow.ski, A.. Klopfenstein, SR şi Portlock. DE; Compuşi de plumb descoperiți din biblioteci. Curr. Opinează. Chim. Biol. 5:273-284. 2001.**
44. **Owens. J., şi colab.: Ştiri în bricf/miscellaneous — Primele candidați HTS drag ajung la studiile clinice. Drag Discovery Astăzi 6:230. 2001.**
45. **Everetl. J., şi colab.: Aplicarea chimiei nnn-combinalorial pentru a conduce descoperirea. Drag Discovery Today 6:779-785. 2001.**
46. **Lenz. GR. Nash. HM. şi Jindal. S.: Liganzii chimici, genomica şi descoperirea dragului. Drag Discovery Today 5:145-156, 2000.**

CAPITOLUL 4

Modificări metabolice ale medicamentelor și Compuși organici înrudiți

STEPHEN J. CUTLER ȘI JOHN H. BLOCK

.Metabolismul joacă un rol central în eliminarea medicamentelor oT și a altor compuși străini *(xenobiotice)* din organism. O înțelegere solidă a căilor metabolice ale medicamentelor este un instrument esențial pentru farmaciști în rolul lor de selectare și monitorizare a terapiei medicamentoase adecvate pentru pacienții lor. Majoritatea compușilor organici care intră în organism sunt relativ solubili în lipide *(lipofile).* Pentru a fi absorbite, acestea trebuie să traverseze membranele lipoproteice ale pereților lumenului tractului gastrointestinal (Gl). Apoi, odată ajunse în sânge, aceste molecule pot difuza pasiv prin alte membrane și pot fi distribuite eficient pentru a ajunge la diferite organe țintă pentru a-și exercita acțiunile farmacologice. Din cauza reabsorbției în tubii renali, compușii lipofili nu sunt excretați într-o măsură substanțială prin urină. Xenobioticele își întâlnesc apoi soarta metabolică prin diferite sisteme enzimatice care schimbă compusul de bază pentru a-l face mai solubil *(hidrofil).* Odată ce metabolitul este suficient de solubil în apă . poate fi excretat din organism. Declarațiile de mai sus arată că o cunoaștere de lucru a principiilor ADME (absorbție, distribuție, metabolism și excreție) este vitală pentru determinarea cu succes a regimurilor de medicamente.

Dacă medicamentele lipofile, sau xenobioticele, nu ar fi metabolizate în produși polari solubili în apă, ușor excretabili, ele ar rămâne pe termen nelimitat în organism, provocând efectele lor biologice . Astfel, formarea metaboliților solubili în apă nu numai că îmbunătățește eliminarea medicamentului, dar duce și la compuși care sunt în general inactivi din punct de vedere farmacologic și relativ netoxici. În consecință, reacțiile de metabolizare a medicamentelor au fost în mod tradițional considerate procese *de detoxifiere* (sau *detoxifiere)* . [1] Din păcate, este incorect să presupunem că reacțiile metabolice ale medicamentelor sunt întotdeauna detoxifiante. Multe medicamente sunt biotransformate în metaboliți activi farmacologic. Acești metaboliți pot avea activitate semnificativă care contribuie în mod substanțial la efectul(e) farmacologic sau toxicologic(e) atribuit(e) medicamentului părinte. Ocazional, compusul de bază este inactiv atunci când este administrat și trebuie transformat metabolic într-un medicament activ biologic (metabo lite).-- „Aceste tipuri de compuși sunt denumite *pro- medicamente.* În plus, devine din ce în ce mai clar că nu toți metaboliții sunt netoxici. Într-adevăr, multe efecte adverse (de exemplu, necroză tisulară, carcinogenitate, teratogenitate) ale dnigurilor și contaminanților de mediu pot fi atribuite direct formării de metaboliți reactivi chimic care sunt foarte dăunători pentru organism. [4 6] Acest concept este mai important atunci când pacientul are o stare de boală care inhibă sau accelerează metabolismul xenobiotc. De asemenea, în sistemele noastre de canalizare se găsesc din ce în ce mai mulți metaboliți ai medicamentelor . Acești compuși pot fi netoxici pentru oameni, dar dăunători pentru alte animale sau pentru mediu.

CĂI GENERALE ALE METABOSMULUI MEDICAMENTULUI

Reacțiile de metabolizare a medicamentelor au fost împărțite în două - categorii: reacții *de fază I (funcționalizare)* și reacții *de fază II (conjugare)* . [1] - [7] Reacțiile de fază I. sau de funcționalizare, includ biotransformări oxidative, reductive și hidrolitice (Tabelul 4-1).* Scopul fișierului acestor reacții este de a introduce o grupare(e) polară(e) funcțională(e) (de ex. OH. COOH. NH;. SH) în molecula xenobiotică lo produce un compus mai solubil în apă. Acest lucru poate fi realizat prin introducerea directă a grupării funcționale (de exemplu, hidroxilarea aromatică și alifatică) sau prin modificarea sau „demascarea" funcționalităților existente (de exemplu, reducerea cetonelor și aldehidelor la alcooli; oxidarea alcoolilor la acizi; hidroliza esterului și amidelor);

TABELUL 4-1 Rezumatul general al căilor metabolice din faza I și faza II

Faza 1 sau Reacții de funcționalizare

Reacții oxidative
- Oxidarea ntoieturilor aromatice
- Oxidarea olefinelor
- Oxidare al benzilic. atomi de carbon alilici și atomi de euriton a la carbonil și imine
- Oxidarea la atomi de carbon alifatici și aliciclici
- Oxidarea care implică sisteme earbon-heteroatomi:
  - Sisteme carbon-azot (amine alifauce și aromatice: include
    - N-dealchilinion, dezaminare oxidativă, formare de N-oxid.
    - N-hidroxilare)
  - Sisteme carbon-oxigcn (O-dealchilare)
  - Sisteme carbon-sulf (S-slerilkyhition. S-oxidare și desulfurare)
- Oxidarea alcoolilor si aldehidelor
- Alte reacții oxidative diverse

Reacții reductive
- Reducerea aldehidelor și cetonelor
- Reducerea compușilor nitro și azoici
- Reacții reductive diverse

Reacții hidrolitice
- Hidroliza esterilor și amidelor
- Hidratarea epoxizilor și a oxizilor de arenă prin epoxid hidrază

Faza II sau reacții de conjugare

- Conjugarea acidului glucuronic
- Conjugarea cu sulfat
- Conjugare cu glicină, glutamina și alți aminoacizi
- Conjugare cu glutation sau acid mercapturic
- Acetilarea
- Metilarea

pentru a produce grupări COOH, NH şi OH; reducerea compuşilor azo şi nitro pentru a da fragmente NHj; N-, 0- şi S-dealchilalion oxidativ pentru a da $_{NH2}$. OH. şi grupele SH). Deşi reacţiile de fază I pot să nu producă metaboliţi suficient de hidrofili sau inactivi, ei tind în general să furnizeze o grupare funcţională sau „mâner" moleculei care poate suferi reacţii de fază II ulterioare.

Scopul reacţiilor de fază 11 este de a ataşa compuşi endogeni mici, polari şi ionizabili, cum ar fi acidul glucuronic, sulfatul, glicina şi alţi aminoacizi la „mânerele" funcţionale ale metaboliţilor de fază I sau compuşilor de bază care au deja grupări funcţionale adecvate existente pentru a forma produşi conjugaţi solubili în apă. Metaboliţii conjugaţi sunt excretaţi cu uşurinţă în urină şi sunt în general lipsiţi de activitate farmacologică şi toxicitate la om. Alte căi de fază 11, cum ar fi metilarea şi acetilarea, termină sau atenuează activitatea biologică, în timp ce conjugarea cu glutation (GSH) protejează organismul împotriva compuşilor sau metaboliţilor reactivi chimic. Astfel, reacţiile de fază 1 şi faza II se completează reciproc în detoxifierea şi - facilitarea eliminării medicamentelor şi xenobioticelor.

Pentru a ilustra, luaţi în considerare principalul constituent psihoactiv al marijuanei, zf-tetrahidrocannabinol (J'-THC, cunoscut şi ca J'-THC. în funcţie de sistemul de numerotare utilizat). Această moleculă lipofilă (- coeficient de partiţie octanol/apă -6.000) suferă hidroxilare aliică pentru a da Il-hidroxi-d'-THC la oameni. [1 "' 11] Mai polar decât compusul său de bază, metabolitul Il-hidroxi este oxidat în continuare la derivatul corespunzător al acidului carboxilic 4 [9] - THC-11 -acid oic, care este ionizat (pK, COOH —5) la pH fiziologic. Conjugarea ulterioară a acestui metabolit (fie la COOH, fie la produşi de acid glucuronic solubili în apă) se elimină uşor prin urină [12]

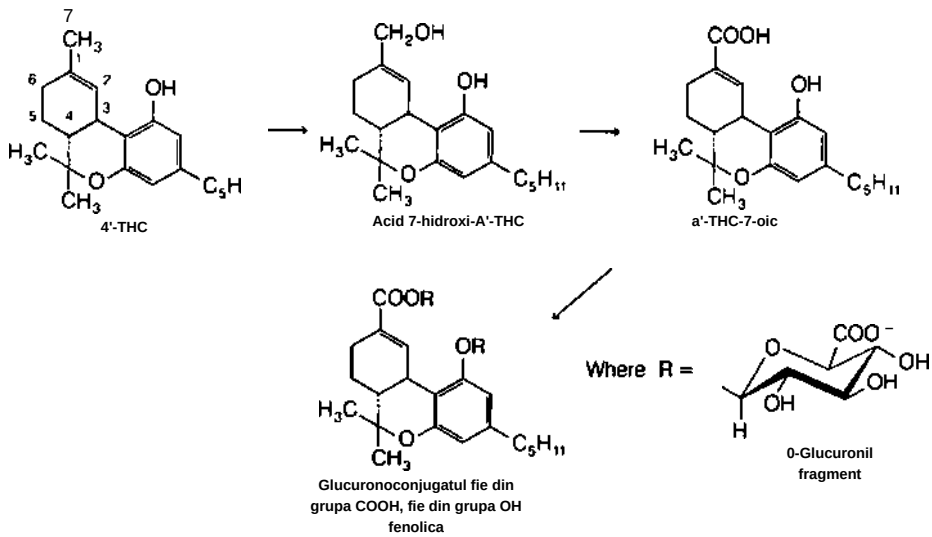
În seria de biotransformări de mai sus, molecula părinte 4'-THC este din ce în ce mai polară, ionizabilă şi hidrofilă. Ataşarea fragmentului glucuronil (cu

gruparea sa carboxilată ionizată şi trei grupări hidroxil polare; vezi structura) la metaboliţii d'-THC favorizează în mod evident împărţirea metaboliţilor conjugaţi într-un mediu apos. Acesta este un punct important în utilizarea urinei pentru a identifica drogurile ilegale.

Scopul acestui capitol este de a oferi studentului o privire de ansamblu asupra metabolismului medicamentelor. Sunt prezentate diferite căi de biotransformare din faza 1 şi faza II (vezi Tabelul 4-1) . şi sunt prezentate exemple de medicamente reprezentative pentru fiecare cale. Sunt subliniate exemplele de metabolizare a medicamentelor la om, deşi este necesară discuţia despre metabolismul în alte sisteme de mamifere. Se elaborează rolul central al sistemului monooxigenazei citocrom P-450 în biotransformarea oxidativă a medicamentelor. Discuţiile despre alte sisteme enzimatice implicate în reacţiile de faza 1 şi faza II sunt prezentate în secţiunile lor respective. Pe lângă factorii stereochimici care pot afecta metabolismul medicamentelor, factori biologici cum ar fi vârsta. sex. sunt luate în considerare ereditatea, starea bolii şi variaţia speciilor. Sunt incluse efectele inducţiei şi inhibării enzimatice asupra metabolismului medicamentelor şi o secţiune despre metaboliţii activi din punct de vedere farmacologic.

LOTURILE DE BIOTRANSFORMARE A MEDICAMENTELOR

Deşi pot apărea reacţii de biotransformare în multe ţesuturi, ficatul este. de departe, cel mai important organ în metabolismul medicamentelor şi detoxifierea compuşilor endogeni şi exogeni. [13] Un alt loc important, în special pentru medicamentele administrate oral, este mucoasa intestinală. Acesta din urmă conţine izoenzima citocromului P-450 (CYP) 3A4 (vezi discuţia despre nomenclatura citocromului de mai jos) şi glicoproteina P care poate capta medicamentul şi îl poate secreta înapoi în tractul intestinal. În schimb, ficatul, un organ bine perfuzat, este deosebit de bogat în aproape toate enzimele care metabolizează medicamentele discutate în acest capitol. Administrat oral



medicamentele care sunt absorbite în sânge prin tractul GI trebuie să treacă prin ficat înainte de a fi distribuite în continuare în compartimentele corpului. Prin urmare, ele sunt susceptibile la metabolismul hepatic cunoscut sub numele de *efect de primă trecere* înainte de a ajunge în circulația sistemică. În funcție de frecare, acest metabolism poate fi uneori destul de semnificativ și poate duce la scăderea biodisponibilității orale. De exemplu, la om, mai multe medicamente sunt metabolizate extensiv prin efectul de primă trecere. [u] Următoarea listă include unele dintre aceste trageri:

Morfina izoproterenol
Lidocaină Nitroglicerină
Meperidină pentazocină
Propoxyphene
Propranolol
Salicylamide

Unele medicamente (de exemplu, lidocaina) sunt eliminate atât de eficient prin metabolismul de primă trecere încât sunt ineficiente atunci când sunt administrate pe cale orală. [1 '] Nitroglicerina se administrează bucal pentru a ocoli ficatul.

Deoarece majoritatea medicamentelor sunt administrate pe cale orală, intestinul pare să joace un rol important în metabolizarea extrahepatică a xenobioticelor. De exemplu, la om, izoproterenolul administrat oral suferă o conjugare considerabilă a sulfatului în peretele intestinal." Mai multe alte medicamente (de exemplu, levodopa, clorpromazină și dietilstilbestrol) [17] sunt, de asemenea, metabolizate în tractul GI. Esterazele și lipazele prezente în intestin pot fi deosebit de [importante] în intestine. (vezi „ Reacții hidrolitice." mai jos). Flora bacteriană prezentă în intestin și colon pare să joace un rol important în reducerea multor medicamente aromatice azoice și nitro (de exemplu, sulfa salazină). [1 '' 20] Enzimele intestinale/3-glucuronidază pot hidroliza conjugatele glucuronide excretate în bilă, eliberând astfel medicamentul liber sau metabolitul său pentru o posibilă reabsorbție (circulație enteruhepală sau reciclare). [21]

Deși alte țesuturi, cum ar fi rinichii, plămânii, glandele suprarenale, placenta, creierul și pielea, au o anumită capacitate de metabolizare a medicamentelor, biotransformalioanele pe care le efectuează sunt mai selective pentru substrat și mai limitate la anumite tipuri de reacție (de exemplu, oxidare, glucuronidare). [22] În multe cazuri, capacitățile metabolice complete ale acestor țesuturi nu au fost explorate pe deplin.

ROUE MONOOXIGENAZELOR CITOCROMULUI P-450 ÎN BIOTRANSFORMAȚIILE OXIDATIVE

Dintre diferitele reacții de fază I care sunt luate în considerare în acest capitol, procesele de biotransformare oxidativă sunt. de departe. cel mai frecvent și important în metabolismul medicamentelor. Stoichiometria generală care descrie oxidarea multor xenobiotice (RH) la metaboliții oxidați corespunzătoare (R-OH) este dată de următoarea ecuație: [2 ']

RH t NADPH + O. + H * — ROH + NADP' + H;O

Sistemele enzimatice care efectuează această biotransformare sunt denumite *oxidaze cu funcție mixtă* sau *ntonoaxigenaze?'* [23] Există o mare familie care desfășoară aceleași reacții chimice de bază. Nomenclatura lor se bazează pe

TABELUL 4-2 Nomenclatura enzimelor citocromului P-450

CYP-Număr arab-Literă majusculă-Număr arabil

1. CYP: enzime citocrom P-150
2. Număr arab Familie (CYP I. CYP 2. CYP 3 etc.)

   Trebuie să aibă mai mult de 40% Secvență de aminoacizi identică
3. Litera mare: Subfamilie (CYP I A. CYP 2C. CYP 3A. etc. I

   Trebuie să aibă mai mult de 55% Secvență de aminoacizi identică
4. Număr arab Enzimă individuală dintr-o subfamilie (CYP IA2. CYP 2C9. CYP 2D6. CYP 2EI. CYP 3A4. etc.)

Identitatea secvențelor de aminoacizi poate depăși 90%

omologia aminoacizilor și este rezumată în Tabelul 4-2. Există patru componente ale numelui. CYP se referă la sistemul citocrom. Acesta este urmat de numărul arabie care specifică familia citocromilor (CYP I. CYP 2. CYP 3. etc.). Urmează o majusculă care reprezintă subfamilia (CYP I A. CYP IB. CYP 2A. CYP 2B. CYP 3A. CYP 3B. etc.). În cele din urmă, numele citocromului se termină cu un alt număr arab care specifică enzima specifică responsabilă pentru o anumită reacție (CYP 1A2. CYP 2C9, CYP 2CI9. CYP 3A4. etc.).

Reacția necesită atât oxigen molecular, cât și agent reducător NADPH (forma redusă de nicotinamidă adeno sinus dinucleolidc fosfat). În timpul acestui proces oxidativ, un atom de oxigen molecular (Or) este introdus în substratul RH pentru a forma R-OH, iar celălalt atom de oxigen este încorporat în apă. Sistemul de oxidază cu funcții mixte [26] este de fapt alcătuit din mai multe componente, cea mai importantă fiind superfamilia de enzime ale citocromului P-450 (în prezent al 57 de gene) [hllp://drnelson.utnieni.edu/CytochromeP450.html]. care sunt responsabile pentru transferul inelului *unui atom de oxigen* la substratul RH. Alte componente importante ale acestui sistem includ citocromul P-450 reductaza dependent de NADPH și citocromul b5 NADH ₗ linkcd . Ultimele două componente, împreună cu cofactorii NADPH și NADH. furnizează echivalenții reducători (electroni) necesari în oxidarea metabolică globală a compușilor străini. Schema mecanicistă propusă prin care sistemul momaixigenazei citocrom P-450 catalizează conversia oxigenului molecular într-o specie de „oxigen activat" este elaborată mai jos.

Enzimele citocromului P-450 sunt proteine hem. [27] Porțiunea hem este o porfirină care conține fier numită *protoporfirina IX,* iar porțiunea proteică se numește *apoproteina* . Citocromul P-450 se găsește în concentrații mari în ficat, organul major implicat în metabolismul xenobioticelor. Prezența acestei enzime în multe alte țesuturi (de exemplu, plămâni, rinichi, intestin, piele, placentă, cortex suprarenal) arată că aceste țesuturi au și capacitate de oxidare a medicamentelor. Denumirea de *citocrom P-450* este derivată din faptul că forma redusă (Fc2 $^{+}$) a acestei enzime se leagă cu monoxidul de carbon pentru a forma un complex care are o absorbție spectroscopică distinctivă maximă la 450 nm. [211]

O caracteristică importantă a sistemului hepatic de oxidază cu funcție mixtă a citocromului P-450 este capacitatea sa de a metaboliza un număr aproape nelimitat de diverse substraturi printr-o varietate de transformări oxidative. [2 *'] Se crede această versatilitate

se datorează nespecificității substratului citocromului P 450, precum și prezenței mai multor forme ale enzimei . [1,] Unele dintre aceste enzime P-450 sunt inductibile selectiv de diferite substanțe chimice (de exemplu, fenobarbital, benzol ajpirenă. 3-metilcolantren). ' [1] Una dintre aceste forme induibile ale enzimei (citocromul P-448)' [2] este de interes deosebit și este discutată mai jos.

Monooxigenazele citocromului P-450 sunt localizate în reticulul endoplasmatic, o rețea foarte organizată și complexă de membrane intracelulare, care este deosebit de abundentă în țesuturi precum ficatul." Când aceste țesuturi sunt perturbate prin omogenizare, reticulul endoplasmatic își pierde structura și este transformat în corpuri veziculare mici, cunoscute sub numele de case de microcromocitosomi mitocondriale . enzime care sunt responsabile pentru teza de biosinizare a hormonilor steroizi și metabolismul anumitor vitamine .

Microzomii izolați din țesutul hepatic par să păstreze toate capacitățile de oxidază cu funcție mixtă ale hepatocitelor intacte : din această cauză, preparatele microzomale (cu cofactorii necesari, de exemplu NADPH. Mg24) sunt utilizate frecvent pentru studiile in vitro de metabolizare a medicamentelor. Datorită naturii sale legate de membrană, sistemul monooxigenază al citocromului P-450 pare să fie găzduit într-un mediu lipoidal . Acest lucru poate explica, în parte, de ce xenobioticele lipofile sunt în general substraturi bune pentru sistemul monooxigenazei. [34]

Rolul catalitic pe care îl joacă sistemul monooxigenazei citocromului P-450 în oxidarea xenobioticelor este rezumat în ciclul prezentat în figura 4-1." "Inițial etapa a acestui ciclu de reacție catalitică începe cu legarea substratului la starea de repaus oxidată (Fe34) a citocromului P-450 pentru a forma un complex P-450-substrat. Următorul pas implică transferul unui electron de la citocromul P-450 reductază dependent de NADPH la complexul de substrat P-450. Acest transfer de un electron reduce Fe34 [la] Fe2 [`] . Acest complex de substrat P-450 redus ([Fe24) este capabil să lege dioxigenul (O,).] Complexul de substrat dioxigen-P-450 care este format suferă apoi o altă reducere cu un electron (prin citocrom P-450 reductază-NADPH și/sau citocrom b5 [reductază] -NADH) pentru a produce ceea ce se crede a fi un peroxid dianion-P-450 (complex Fe [31])-substrat. Apa (conținând unul dintre atomii de oxigen din molecula originală de dioxigen) este eliberată din ultimul intermediar pentru a forma un complex de substrat oxigen activat-P-450 (Fig. 4-2). Oxigenul activat |FeO|' [1] din acest complex este foarte deficitar de electroni și un agent oxidant puternic. Oxigenul activat este transferat pe substrat (RH). iar produsul substrat oxidat (ROH) este eliberat din complexul enzimatic pentru a regenera forma oxidată a citocromului P-450.

Secvența cheie de evenimente pare să se concentreze în jurul modificării unui complex dioxigen-P-450-substrat într-un complex activat de oxigen-P-450-substrat, care poate afecta apoi transferul critic de oxigen de la P-450 la substrat . [3 ,-3] * Având în vedere natura puternic oxidantă a oxigenului activat care este transferat, nu este surprinzător că citocromul P-450 poate oxida numeroase substraturi. Detaliile mecanice ale activării și transferului oxigenului în reacțiile catalizate de citocromul P-450 continuă să fie un domeniu activ al

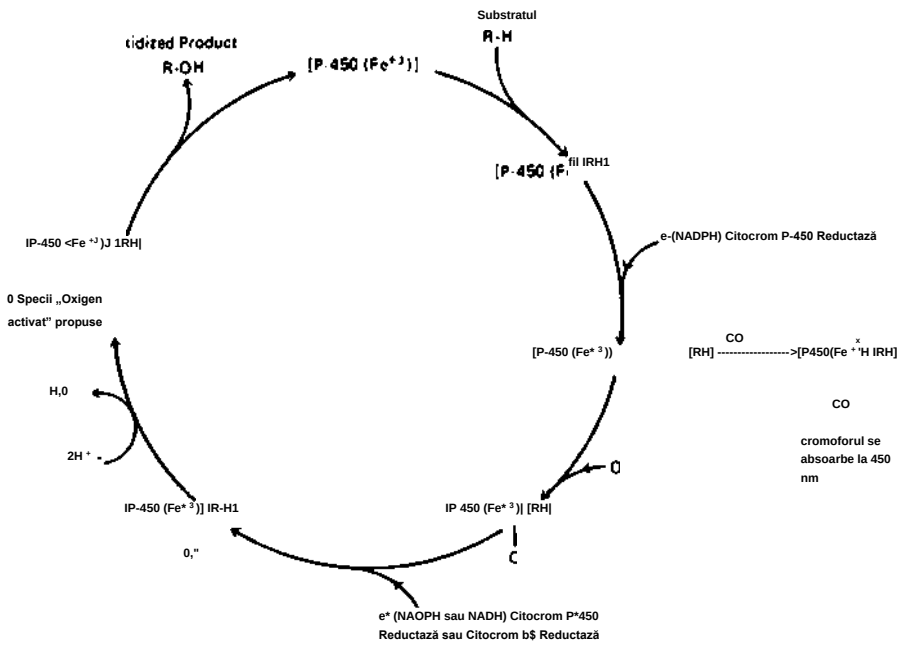


Figura 4-1 ■ Ciclul de reacție catalitic propus care implică citocromul P-450 în oxidarea xenobioticelor.

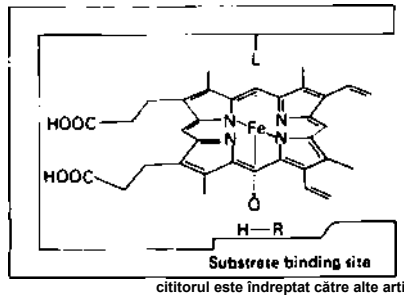


Figura 4-2 ■ Reprezentare simplificată a complexului oxigen activat-citocrom P-450-substrat ntopus. Observați porțiunea de apoproteină simplificată și porțiunea de hem (protopor phyrin IX) sau citocromul P-450 și apropierea de substratul RH supus oxidării

cercetare în metabolismul medicamentelor. ' [1] Multe tipuri de reacții oxidative efectuate de citocromul P-450 sunt enumerate în secțiunile de mai jos. Multe dintre aceste căi oxidative sunt rezumate schematic în Figura 4-3 (vezi, de asemenea, Tabelul 4h ."

Versatilitatea citocromului P-450 în efectuarea unei varietăți de reacții de oxidare pe o multitudine de substraturi poate fi atribuită multiplelor forme ale enzimei. În consecință. studentul trebuie să realizeze că biotransformarea unui xenohiotic părinte în mai mulți metaboliți oxidați este realizată nu doar de o formă de P-450, ci, mai probabil, de mai multe forme diferite. Studii ample indică faptul că porțiunile de apoproteine ale diferitelor citocrom P-450 diferă una față de alta în structura lor terțiară (din cauza diferențelor în secvența de aminoacizi sau a componenței - lanțului polipeptic). [7, '"■ ""“ [4] Deoarece porțiunea de apoproteină este - importantă în legarea substratului şi transferul catalitic al oxigenului activat, aceste diferențe structurale pot explica faptul că unele substraturi sunt oxidate preferenţial sau mai eficient.

printr-o formă particulară de citocrom P-450. În cele din urmă, să fie cauza numărului enorm de reacții neobișnuite care sunt catalizate de P-450. cititorul este îndreptat către alte articole de interes. [42]

REACȚII OXIDATIVE

Oxidarea moletelor aromatice

Hidroxilarea aromatică **se referă la oxidarea cu funcții mixte a compușilor aromatici *(arene)* la metaboliții lor fenolici corespunzători *(arenoli).'" Se crede* că aproape toate reacțiile de hidroxilare aromatică au loc inițial printr-un intermediar epoxid numit „oxid de arenă". care se rearanjează rapid și spontan în produsul arenol în majoritatea cazurilor.**

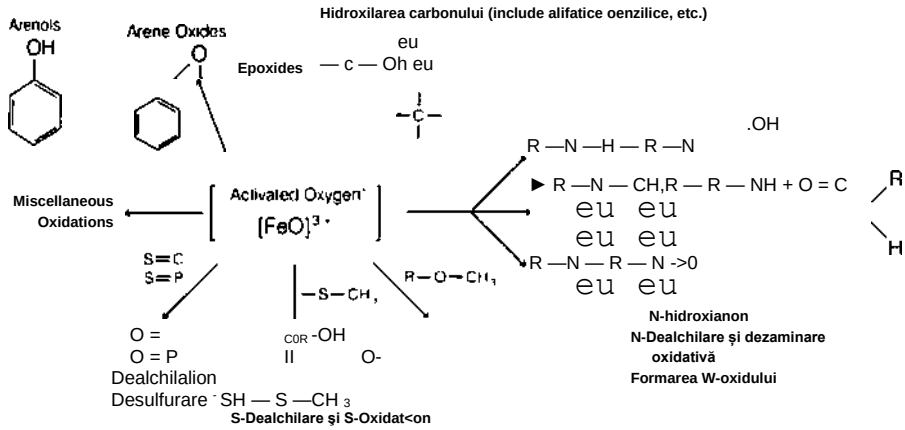
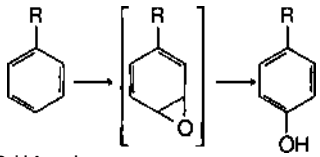


Figura 4-3 ■ Rezumatul schematic al reacţiilor de oxidare catalizate de citocromul P-450. (Adaptat după UHnch, V Top Curr Chern. 83 68. 1979)

reacțiile logice este discutată mai jos. [45] Atenția noastră se concentrează acum asupra hidroxilării aromatice a mai multor medicamente și xcnobiotice.



Arene Arene Oxid Arenol

Majoritatea compușilor străini care conțin fragmente aromatice sunt susceptibili la oxidarea aromatică. La om, hidroxilarea aromatică este o cale majoră de metabolism pentru multe medicamente care conțin grupări fenil. Agenți terapeutici importanți, cum ar fi propranololul. [4] [47] fenobarbital. [48] fenitoină. [49] - [50] fenil-butazonă. [5] [52] atorvastatina. [33] I7<HIhinylcstradiol.' -M și (S)(-)-warfarină [5] printre altele, suferă o oxidare aromatică extinsă (Fig. 4-4 prezintă structura și locul de hidroxilare). În majoritatea medicamentelor menționate, hidroxilarea are loc la nivelul *tara* poziție." Majoritatea metaboliților fenolici formați din oxidarea aromatică suferă o conversie ulterioară în glucuronidă sau sulfat conjugați polari și solubili în apă.

care sunt ușor excretate prin urină. De exemplu, principalul metabolit urinar al fenitoinei găsit la om este conjugatul O-glucuronidc al /»-hidroxifenitoinei. [49] [51] Interesant este metabolitul para-hidroxilat al fenilbutazonei . oxifenbutazona, este activ farmacologic și a fost comercializat ca agent antiinflamator (Tandearil. Oxalid). [51] - [52] Dintre cele două forme enantiomerice ale warfarinei anticoagulante orale (Coumadin), doar enantiomerul S(-) mai activ s-a dovedit că suferă o hidroxilare aromatică substanțială la 7-hidroxiwarfarină la om. [36] În contrast, enantiomerul *(R)(* +) este metabolizat prin ceto-reducere [3] (vezi „Aspecte stereochimice ale metabolismului medicamentelor ", mai jos).

Adesea, substituenții atașați la inelul aromatic pot influența cazul hidroxilării. [37] Ca regulă generală, reacțiile de hidroxilare aromatică microzomală par să se desfășoare cel mai ușor în inele activate (bogate în electroni), în timp ce inelele aromatice dezactivate (de exemplu, cele care conțin grupări atrăgătoare de electroni Cl, -N'Rj. COOH. SOiNHR) sunt în general lente sau rezistente la hidroxilare. Grupările de dezactivare (Cl. -N ' H = C) prezente în clonii antihipertensivi (Catapres) pot explica de ce acest medicament suferă puțină hidroxilare aromatică la om. [38] - [39] Agentul uricozuric probenecid (Bencmid), cu carcasa sa atragatoare de electroni.

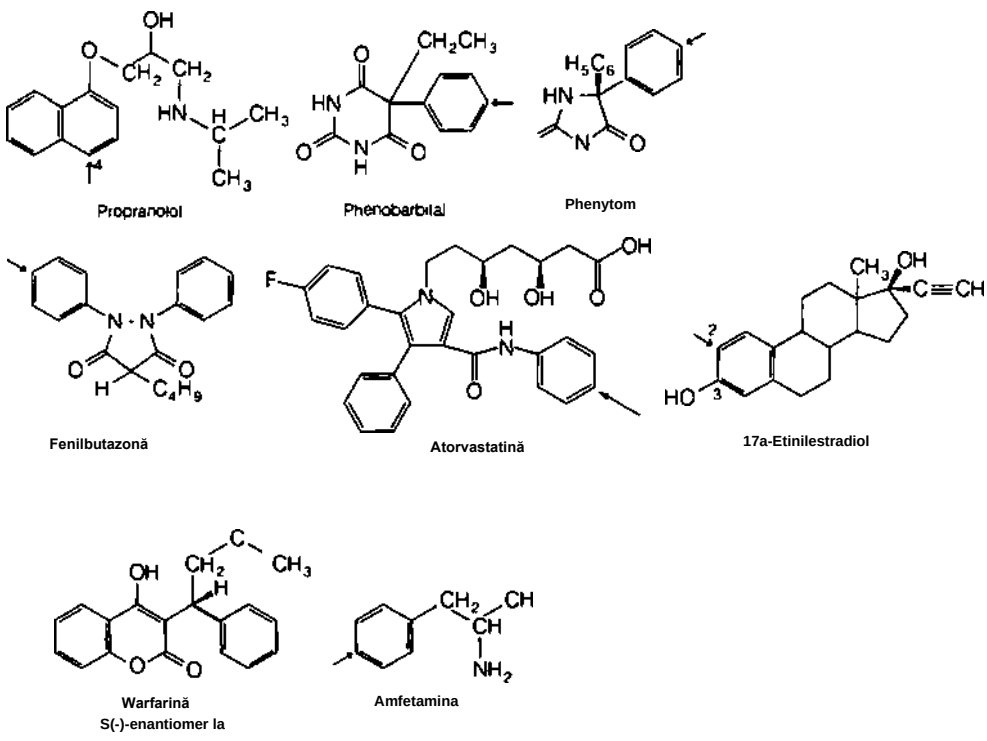
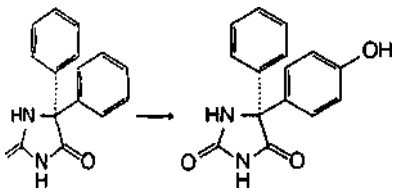
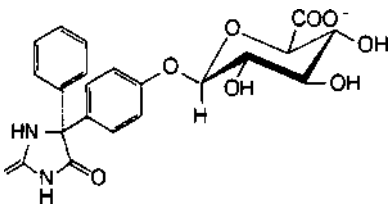


Figura 4-4 ■ Exemple de medicamente și xenobiotice care suferă hidroxilare aromatică la om. Săgeata indică locul de hidroxilare aromatică

boxy and sulfamido groups, has not been reported to undergo any aromatic hydroxylation.[60]

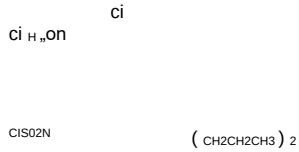


Prtenytot — p-Hydioxyphenytoin



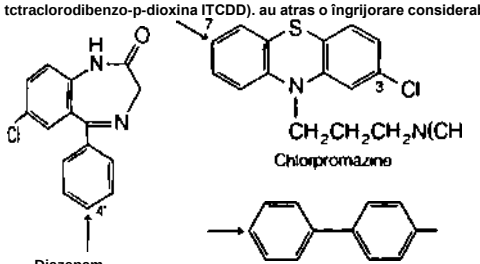
OGlucuronide Conjugate

In compușii cu două inele aromatice, hidroxilarea are loc de preferință în inelul mai bogat în electroni. De exemplu . hidroxilarea aromatică a diazepamului (Valium) are loc în principal în inelul mai activat pentru a produce 4'-hidroxidiazepam. O situație similară este observată în 7-hidroxilarea agentului antipsihotic clorpromazină (Thorazine) [62] și în pwra-hidroxilarea p-clorobiphcnil la p-clor-pMiytiroxibifenil. [w]



Clonidină clorhidrat — Probenecid

Poluanți recenti ai mediului, cum ar fi bifenilii policlorurați (PCB) și 2.3.7.8-tctraclorodibenzo-p-dioxina ITCDD). au atras o îngrijorare considerabilă a



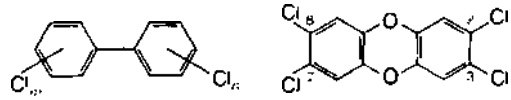
Diazepam — Chlorpromazine

p-Chlorobiphenyl

publicului cu privire la toxicitatea și pericolele pentru sănătate. Acești compuși par a fi rezistenți la oxidarea aromatică din cauza numeroaselor

Intermediarii oxid de arenă se formează atunci când o legătură dublă din fragmentele aromatice este epoxidată. Oxizii de arenă prezintă o preocupare toxicologică semnificativă, deoarece acești intermediari sunt electrofili și reactivi chimic (din cauza inelului epoxid cu trei membri tensionați). Oxizii de arenă sunt în principal detoxificați prin rearanjare spontană în arenoli. dar hidratarea enzimatică la r/wi.v-dihidrodioli și conjugarea enzimatică cu GSH joacă, de asemenea, roluri foarte importante (Fig. 4-5). [4, 44] Dacă nu este detoxificat efectiv prin primele trei căi din Figura 4-5. oxizii de arenă se vor lega covalent cu grupările nucleofile prezente pe proteine. ADN. și ARN. conducând astfel la leziuni celulare grave/ [41] Acest lucru, în parte, ajută la explicarea de ce benzenul poate fi atât de toxic pentru sistemele mamiferelor.

Numărul de atomi de clor |me) prezenți în lwo aromatic 'mgs variază considerabil



Po*ychlonnaleC Biphenyl Mixtures — 2 3 7 8-Tetrachlcrodiben/o-o 'ro'iii ITCDD I

atomi de clor electronegativi în inelele lor aromatice. Stabilitatea metabolică cuplată cu lipofilitatea acestor contaminanți de mediu explică probabil persistența lor îndelungată în organism odată absorbită. [64 '""]

Din punct de vedere cantitativ, cea mai importantă reacție de detoxifiere a oxizilor de arenă este rearanjarea spontană la arenolii corespunzători. Adesea, această rearanjare este însoțită de o nouă migrare intramoleculară de hidrură (deuteridă), numită „schimbarea NIH". [67] A fost numit după laboratorul National Institutes of Health (NIH) din Bethesda. Maryland, unde a fost descoperit acest proces. Caracteristicile generale ale deplasării NIH sunt ilustrate cu oxidarea aromatică cu funcții mixte a 4-deuterioanisolc la 3-deuterio-4-hidroxianisolc în Figura 4-6. [68]

După formarea sa metabolică, inelul de oxid de arenă se deschide în direcția care generează cel mai mult carbocation stabilizat prin rezonanță (sarcina pozitivă pe carbonul C-3 este stabilizat prin rezonanță de grupul OCHj). Speciile zwitterionice (sarcină pozitivă pe atomul de carbon C-3 și sarcină negativă pe atomul de oxigen) suferă apoi o schimbare de 1,2 dcuteridă (schift NIH) pentru a forma dicnona. Transformarea finală a matriței niciunul în 3-deutcrio-4-hidroxianisolc are loc cu pierderea preferențială a unui proton din cauza energiei de legătură mai slabe a legăturii CH (comparativ cu legătura CD). Astfel, deuteriul este reținut în moleculă prin această schimbare intramoleculară NIH. Observarea experimentală a unei schimbări NIH pentru hidroxilarea aromatică a unui medicament sau xenobiotic este luată ca dovadă indirectă pentru implicarea unui oxid de arenă.

În plus față de schimbarea NIH, speciile zwitterionice pot suferi pierderi directe de D4 [pentru] a genera 4-hidroxianisolc. în care nu există retenție de deuteriu (Fig. 4-6). Calea nativă alternativă (pierderea directă a D*) poate fi mai favorabilă decât schimbarea NIH în unele reacții de oxidare aromatică. Prin urmare, în funcție de gruparea substituentă de pe arenă, unele reacții de hidroxilare aromatică nu prezintă nicio schimbare NIH.

Două reacții enzimatice extrem de importante ajută, de asemenea, la neutralizarea reactivității oxizilor de arenă. Primul dintre aceștia implică hidratarea (ic. atacul nucleofil al apei asupra epoxidului) a oxizilor de arenă pentru a produce metaboliți inactivi rra/iv-dihidrodiol (Fig. 4-5). Această reacție este catalizată hy

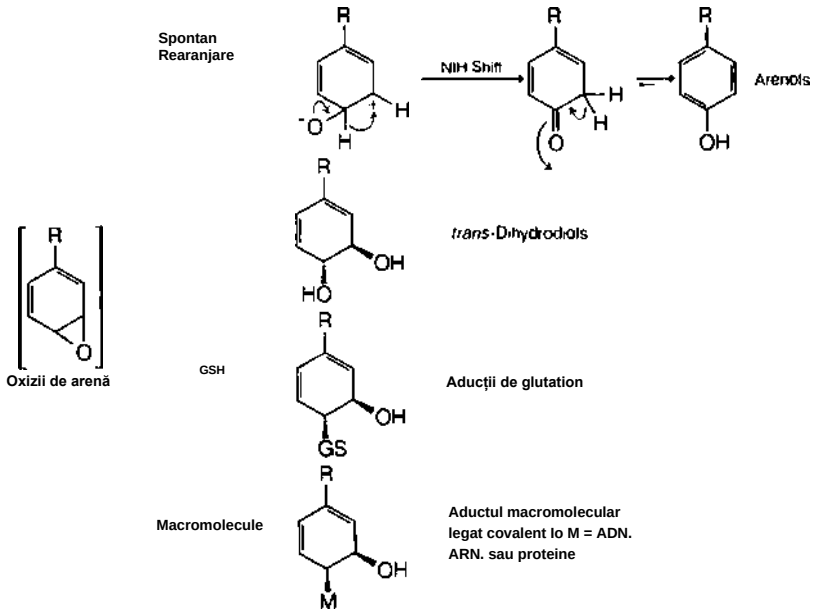


Figura 4-5 ■ Căi de reacţie posibile pentru oxizii de arenă. (Datele sunt de la Daly. JW et al: Experientia 28 1129, 1972, Jerina, DM, and Daly, JW: Science 185 573, 1974; şi Kaminsky, LS: In Anders. M W. (ed.). Bioactivation of Foreign Compounds. New York, Academic Press, p. 11985.)

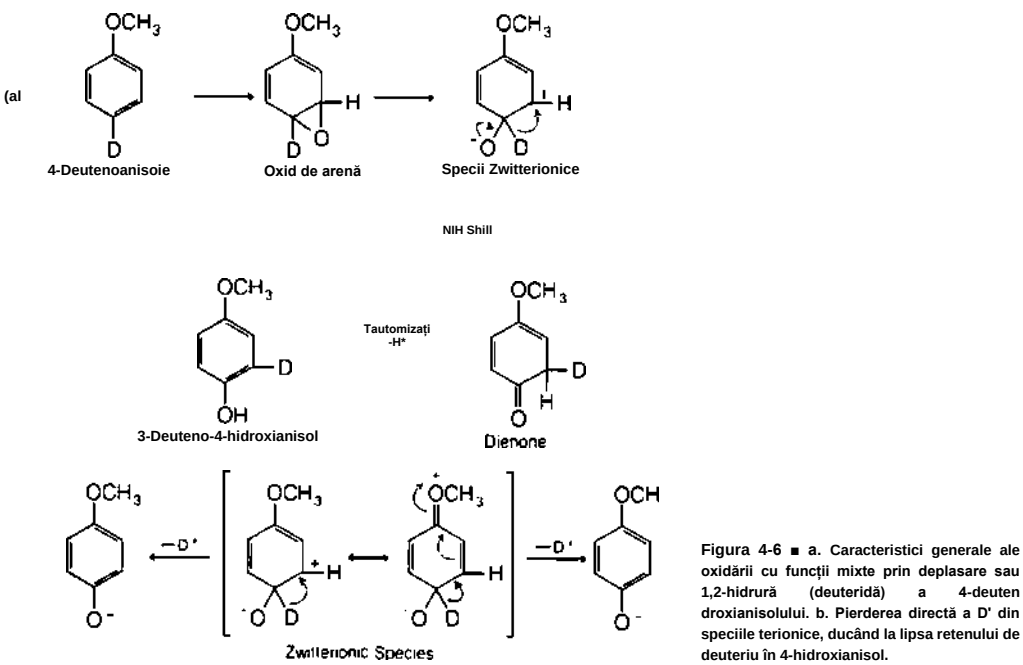


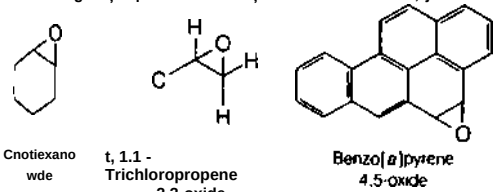
Figura 4-6 ■ a. Caracteristici generale ale oxidării cu funcţii mixte prin deplasare sau 1,2-hidrură (deuteridă) a 4-deuten droxianisolului. b. Pierderea directă a D' din speciile terionice, ducând la lipsa retenului de deuteriu în 4-hidroxianisol.

enzime microzomale numite *epoxid hidraze.'"*- [70] Adesea, inhibitori de epoxid hidrază, cum ar fi oxidul de ciclohexenă și III-tricloropropen-2,3-oxidul. au fost folosite pentru a demonstra rolul de detoxifiere al acestor enzime. Adăugarea acestor inhibitori este însoțită frecvent de o toxicitate crescută a oxidului de arenă testat, deoarece formarea de dihidrodioli netoxici este blocată. De exemplu, mutagenitatea bcnzo|«Ipyrene-4.5-oxide. măsurată prin sistemul de testare Ames *Salmonella typhimurium* , este potențată atunci când se adaugă oxid de ciclohexenă. [71] Metaboliții dihidrodiol atrag repus în metabolismul mai multor hidrocarburi aromatice (de exemplu, naftalina, benzol ajpiren și alte hidrocarburi aromatice policiclice înrudite). [43] Câteva medicamente de ex.. fenitoină. [7] 'fenobarbital. [73] glutetimidă [74]) produc, de asemenea, produși dihidrodiol ca metaboliți minori la oameni. Produsele dihidrodiol sunt susceptibile la conjugarea cu acidul glucuronic, precum și la dehidrogenarea enzimatică la metabolitul catecol corespunzător, așa cum este exemplificat prin metabolismul fenitoinei. [72]

O a doua reacție enzimatică implică deschiderea inelului nucleofil a oxidului de arenă de către gruparea sulfhidril prezentă în GSH pentru a produce aductul *trans*- 1,2-dihidro-1S-glutationil-2-hidroxi corespunzător sau aductul GSH (Fig. 4-5h [44] Reacția este catalizată de GSH-uri variabile GSHs5) se găsește practic în toate țesuturile de mamifere, joacă un rol important în detoxificarea nu numai a oxizilor de arenă, ci și a unei varietăți de alți intermediari reactivi chimic și potențial toxici, formați din oxizi de arenă, sunt modificați într-o serie de reacții [pentru] a produce „acidul premercapturic" sau o fază a acidului GSH conjugarea este tratată mai detaliat mai jos.

Datorită naturii lor electrofile și reactive, oxizii de arenă pot suferi, de asemenea, reacții spontane cu funcționalități nucleofile prezente pe biomacromolecule. [14, 45] Astfel de reacții duc la proteine modificate. ADN. și structurile ARN și provoacă adesea modificări dramatice în modul în care funcționează aceste macromolecule. O mare parte din citotoxicitatea și -leziunile ireversibile cauzate de oxizii de arenă se presupune că rezultă din legarea lor covalentă de componentele celulare. Mai jos sunt prezentate câteva exemple bine stabilite de oxizi de arenă reactivă care provoacă toxicitate gravă.

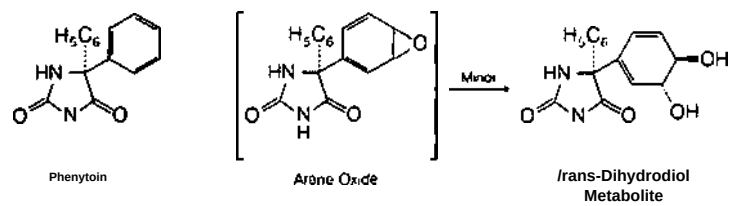
Administrarea de bromobenzen la șobolani provoacă necroză hepatică severă. [77] Studii ample in vivo și in vitro indică faptul că afectarea ficatului rezultă din interacțiunea unui metabolit reactiv chimic, oxidul de 4-bromobcnzcne, cu hepatocitele. [78] Legare covalentă extinsă de țesutul hepatic



Cnotiexano wde

t, 1.1 - Trichloropropene

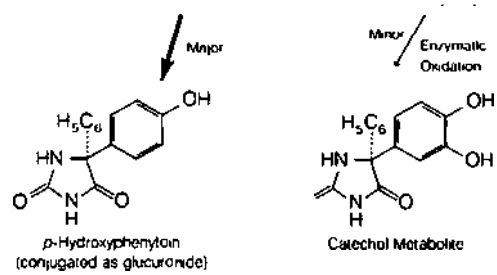
Benzo[a]pyrene 4.5-oxide



Phenytoin

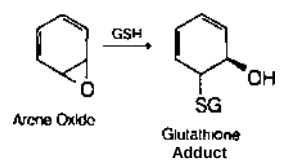
Arene Oxide

/rans-Dihydrodiol Metabolite



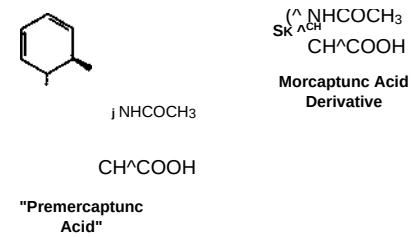
p-Hydroxyphenytoin (conjugated as glucuronide)

Catechol Metabolite



Arene Oxide

Glutathione Adduct



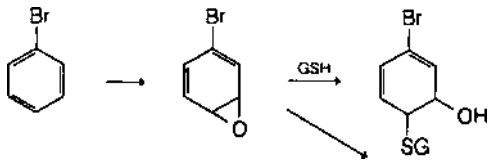
j NHCOCH3

CH^COOH

"Premercaptunc Acid"

Morcaptunc Acid Derivative

a fost confirmată prin utilizarea bromobenzenului radiomarcat. Severitatea necrozei a corelat bine cu cantitatea de legare covalentă de țesutul hepatic. Utilizarea maleatului de dietil sau a dozelor mari de bromobcnzenc la



șobolani a arătat că epuizarea GSH hepatic a dus la necroză hepatică mai severă.

Hidrocarburile aromatice policiclice sunt contaminanți omniprezenti din mediul înconjurător care se formează din emisiile auto, arderea deșeurilor, procesele industriale, fumul de țigară și alte procese de ardere. Bcnzo|<r|pytenc. un agent carcinogen puternic , este poate cel mai amplu studiat dintre hidrocarburile aromatice policiclice. [79] Inspecția structurii sale relevă că animație hidroxilarea benzo] a|- pirenului poate avea loc în mai

Bromobenzene	4-Bromobenzene Oxide	Covalent Binding (liver necrosis)

multe poziții. Identificarea mai multor metaboliți de dihidrodiol este privită ca o dovadă indirectă pentru formarea și implicarea oxizilor de arenă în metabolismul benzol-piren. Deși anumiți arenoxizi ai benzo[a]pirenului (cg„ 4,5-oxid. 7,8-oxid. 9,10- oxid) par să prezinte o anumită activitate mutagenă și tumorigenă, nu pare să reprezinte specia reactivă supremă responsabilă de carcinogenitatea benzo[a] pirenului . reacții (Fig. 4-7) care generează un intermediar foarte reactiv care se leagă covalent la ADN. Activarea metabolică a benzo] a]-pirenului la specia carcinogenă finală implică o - reacție inițială de epoxidare, care este apoi transformată de epoxid hidrază în (-)-7(R).8(/?)-dihidroxi- 7,8-dihidrobenzo|«|piren.*" Formarea enzimatică în două etape a acestui rrans-dihidrodiol este stereospecifică .)-7(/?).8(S)-dihidroxi-9(R).IO(/?)-oxi-7.8.9.IO-letrahidrobenzo[«]pirenul sau (+)7.8-diol-9.IO-cpoxidul Este acest diol epoxid electrofil-cheie care reacționează cu ușurință cu ADN-ul pentru a forma un [metabolit] covalent Aductul principal implică atacul grupului amino C-2 al deoxiguanozinei la C-10 al epoxidului de diol. În mod evident, aceste reacții sunt responsabile pentru [modificările] codului genetic care conduc în cele din urmă la transformarea covalentă a metabolitului diol epoxid la deoxiadenozină și la dcoxicitidinc

O altă hidrocarbură aromatică policiclică cancerigenă. 7.12-dimetilbenz.laJantraccne. formează, de asemenea, conducte covalente cu acizi nucleici (ARN).*' Specia reactivă cancerigenă finală aparent este 5,6-oxidul care rezultă din epoxidarea legăturii duble 5,6 din acest hidrocarbon aromatic . Intermediarul oxid de arenă se leagă covalent la resturile de guanozină ale ARN pentru a produce cei doi aducti.

Oxidarea Ofefim

Oxidarea metabolică a dublelor legături olefinice carbon-carbon duce la epoxidul (sau oxiranul) corespunzător. Epoxidele derivate din olefine tind în general să fie ceva mai stabile decât oxizii de arenă formați din compuși aromatici. Câțiva epoxizi sunt suficient de stabili pentru a fi măsurați direct în fluidele biologice (de exemplu, plasmă, urină). La fel ca omologii lor de oxid de arenă, epoxizii sunt susceptibili la hidratarea enzimatică de către epoxid hidrază pentru a forma rrans-1,2-dihidrodioli (numiți și *1,2-dioli* sau *1,2-dihidrodioli).*

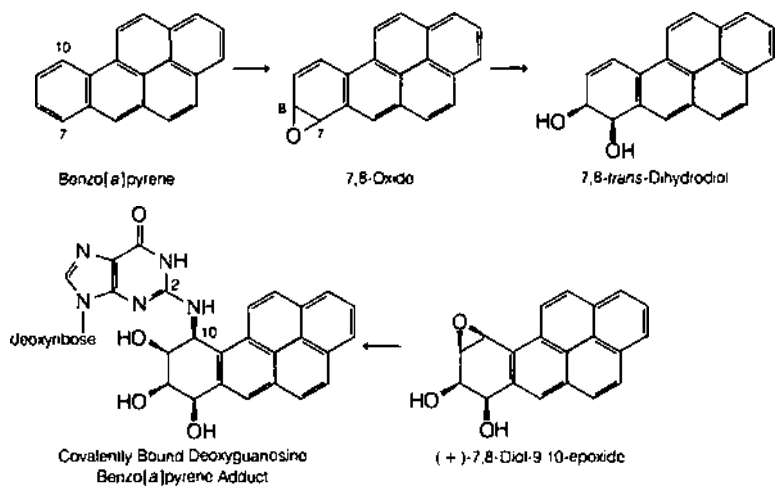
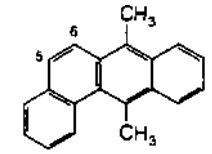
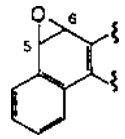
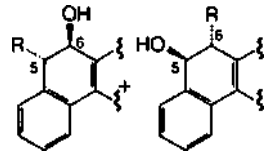


Figura 4-7 • Secvența metabolică care duce la formarea speciilor cancerigene finale de benzo- |a|piren: (+)-7R,8S-dihidroxi-9R, 10-oxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzo(a|piren sau (+)-7,8-diol-9,10-diol-9,10.

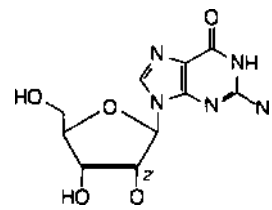

12-Dimethylbenz[a]anthracene


5.6-Oxide

ARN


Aducții legați covalent la guanozină

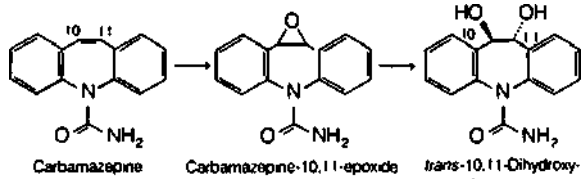
Unde R =

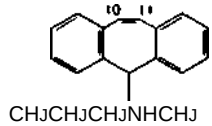


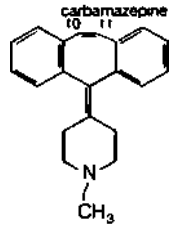
lire sterline).'"- [711] În plus, mai mulți epoxizi suferă conjugarea cu GSH. [86]

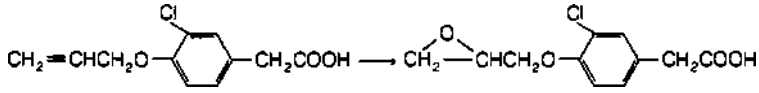
Un exemplu binecunoscut de epoxidare olefinică este tabolismul me. la om, de la medicamentul anticonvulsivant carbamaze pin (Tegretol) la carbamazepină-10.11-epoxid. [87 Oxidul] ep este relativ stabil și poate fi măsurat cantitativ

în plasma pacienților cărora li se administrează medicamentul părinte. Metabolitul epoxide poate avea activitate anticonvulsivă marcată și. prin urmare, poate contribui substanțial la efectul terapeutic al medicamentului părinte. [88] Hidratarea ulterioară a epoxidului produce 10,11-dihidroxicarbamazcpină, un metabolit urinar important (10 până la 30%) la om. [87]

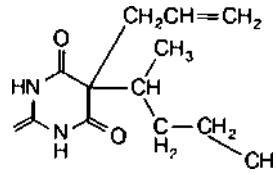

Carbamazepine — Carbamazepine-10,11-epoxide — *trans*-10,11-Dihydroxy-carbamazepine


Protriptilina

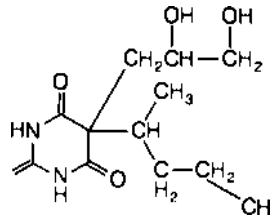

Cyproheptadine


Alcolena — Alcofenac

D^idroxialcofenac



Secobarbital

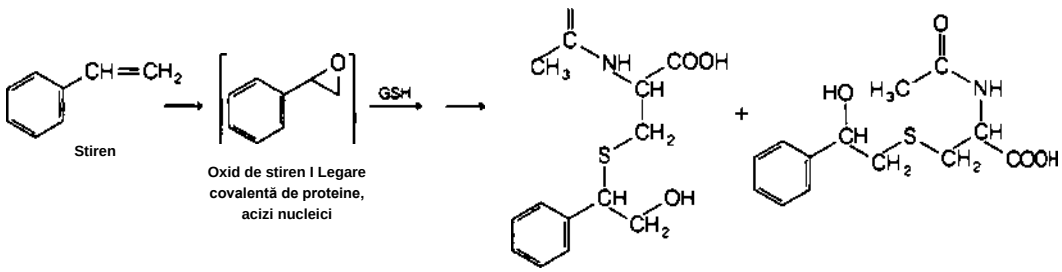


Acid secodiol 5-(2,3-dihidroxipropil)-5-(l-metilbulil)-barbilunc

, epoxidarea legăturii duble 10.11 olefinice în protriptilina antipsihoticagentă (Vivactil) [5] *'și în antagonistul H|-hislamină ciproheptadina (Periactin) [w] . Frecvent, epoxizii formați din biotransformarea unui compus olefinic sunt produse minore, din cauza conversiei lor ulterioare în 1,2-dioli corespunzători. Căci de exemplu. dihidroxialcofcnacul este un metabolit urinar major al agentului antiinflamator alclofinae, cândva util din punct de vedere clinic. [1] Metabolitul epoxid din care este derivat . totuși, este prezent în cantități mici. Prezența metabolitului dihidroxi (secodiol) al secobarhilalului. dar nu și produsul epoxid, a fost raportat la om.* [12]

Dovezile indirecte pentru formarea epoxizilor provin și din izolarea metabolitelor de GSH sau acid mercapturic . După administrarea de stiren la șobolani, doi taboliți urinari de me au fost identificați ca derivați izomeri ai acidului mercapturic rezultați din atacul nucleofil al GSH asupra epoxidului intermediar.*' În plus, oxidul de stiren covalent. se leagă de proteinele microzomale ale ficatului de șobolan și acizii nucleici." Aceste rezultate indică faptul că oxidul de stiren este relativ reactiv față de nucleofili (de exemplu, GSH și grupări nucleofile pe proteine și acizi nucleici).

Sunt. aparent, diverși ep oxizi generați metabolic care prezintă reactivitate chimică similară față de funcționalitățile nucleare. În consecință, toxicitatea unor compuși olefinici poate rezulta din conversia lor metabolică în epoxizi reactivi chimic.*' [5] Un exemplu care leagă în mod clar epoxidarea metabolică ca cale de biotoxifiere implică aflatoxina B (. Acest agent carcinogenic natural conține o legătură olefinică (C2-C3) cu o legătură dublă adiacentă Hioxigenă. Hepatocarcinogenitatea aflatoxinei B a fost legată în mod clar de oxidarea sa metabolică cu [2,3] - oxidul corespunzător, care este extrem de reactiv

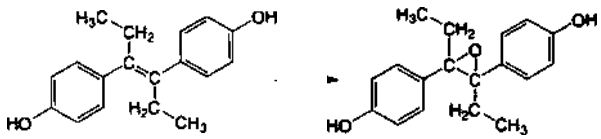


Stiren

Oxid de stiren I Legare covalentă de proteine, acizi nucleici

Derivat de acid mercapturic (major)

Derivat de acid mercapturic (minor)



DietilstIlbesIrol

Epoxid de dietilstilbestrol

Posibilă legare covalentă la proteine și/sau acizi nucleici

iteleiittd ca 23-dihidro-2-IN7 ˙ guanil)-3-hidroxiafla-knin B|.” ""
Alți compuși olefinici, cum ar fi clorura de vinil, ""° .stil bene."' [1] și agentul estrogenic carcinogen dietilstilbes-n'l (DES)."' [1] "" suferă epoxidare metabolică. Metaboliții epoxid corespunzători pot fi speciile reactive responsabile pentru toxicitatea celulară observată cu aceste lire .
Un grup interesant de compuși care conțin olefine provoacă distrugerea citocromului P-450. [IIM] ' "“ Compuşii care aparţin acestui grup includ alilizopropilacetamida .'° [6] ' [107] secobarbital. • „ [N] și elementul anestezic volatil fluroxcnc. [11] „ Se crede că fragmentul olefinic prezent în acești compuși este activat metabolic din citocromul P-450 pentru a forma un intermediar foarte reactiv care se leagă covalent de porțiunea hem a citocromului P 450”. [11] Derivații hemi anormali, sau „pigmenti verzi ”. care rezultă din această interacțiune covalentă au fost caracterizate ca protoporfirine N-alchilate în care fragmentul Mlyl este derivat direct din olefina administrată ." [IOS 11,111] Administrarea pe termen lung a celor trei agenți sus-menționați este de așteptat să conducă la inhibarea metabolismului oxidativ al medicamentului, potențialele interacțiuni medicamentoase și prelungirea efectului farmacologic.

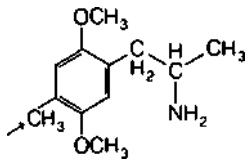
Oxidarea la atomii benzilici Carlton

Atomii de carbon atașați la inele aromatice (poziție benzilice) sunt susceptibili la oxidare, formând astfel metabolitul corespunzător al alcoolului (sau carbinolului). [114] ' [115] Metaboliții primari ai alcoolului sunt adesea oxidați în continuare la aldehide și acizi carboxilici (CH;OH —► CHO —• COOH). iar alcoolii secundari sunt transformați în cetone de către alcoolul solubil și aldehide dehidrogenaze. [116] Alternativ, alcoolul poate fi conjugat direct cu acid glucuronic. [117] Carbonamul benzilic prezent în agentul hipoglicemiant oral tolbuta
mida (Orinaza) este oxidată extensiv la alcoolul și acidul carboxilic corespunzător. Ambii metaboliți au fost izolați din urina umană." [11] În mod similar, grupa metil "benzilic" din agentul antiinflamator tolmetină (Tolectin) este supusă oxidării pentru a produce produsul acid dicarhoxilic ca metabolit major la om. [11,1 l;] " COX-2 selectivă - antiinflamatoare dă grupului său de oxidare bencozilic, agentul antiinflamator CX-5. hidroxi-cclccoxib ca metabolit major. [121] Hidroxilare benzilic semnificativă are loc în metabolismul blocantului /^-adrenergic metoprolol (Lopressor) pentru a produce a-hidroximetoprolol. [1] - [121] Exemple suplimentare de medicamente și xenobiotice supuse oxidării benzilice sunt prezentate în Figura 4-8.

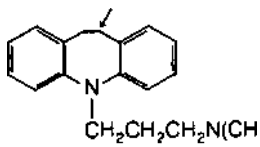
Oxidarea la atomii de carboi alilici

Hidroxilarea microzomală la atomii de carbon alilici este frecvent - observată în metabolismul medicamentelor. Un exemplu ilustrativ de oxidare alilică este dat de componenta psihoactivă a marijuanei. J'-ieirahydnxiannabino) J'-THC. Această moleculă conține trei centri de carbon alilic (C-7. C-6. și C-3). Hidroxilarea alilică are loc în mod extensiv la C-7 pentru a produce 7-hidroxi-J'-THC ca principal metabolit plasmatic la om . [In] ' [11] Studiile farmacologice arată că acest metabolit 7-hidroxi este la fel de activ ca. sau chiar mai activ decât. J'-THC în sine și poate contribui în mod semnificativ la efectele psihotomimetice ale sistemului nervos central (SNC) general ale compusului părinte. [124,125] Hidroxilarea are loc, de asemenea, într-o măsură minoră în poziția alilice C-6 pentru a da atât metaboliții epimerici 6a- cât și 6/J-hidroxi. [11] "' Metabolismul nu are loc la C-3, probabil din cauza obstacolelor sterice.

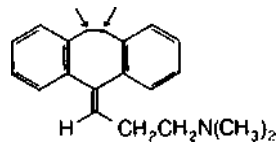
Agentul antiaritmic chinidina este metabolizat prin hidroxilare al-lilica la 3-hidroxichinidinc. principalul metabolit plasmatic găsit în oameni. [1] "' [127] Acest metabolit prezintă activitate antiaritmică semnificativă la animale și, posibil, la om. [12] ' [1]



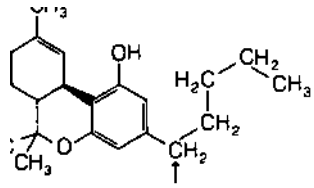
„STP”
1 -(2,5-dimetoxi-4-melilfenil)
-2-amopropan (DOM)



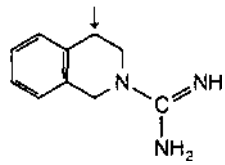
Imipramine



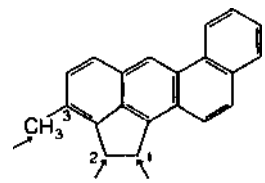
Amitriptilina



A [1-] Tetrahidrocannabinol



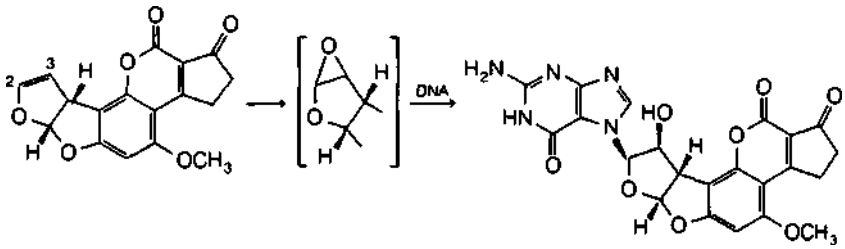
Debnsoquin



3-Melhylcholanthrene

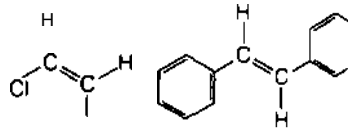
Figura 4-8 ■ Exemple de medicamente și xenobiotice supuse hidroxilării benzilice. Săgeata indică locul de hidroxilare

m und Utsvotu s leximion nj urgunu- Meuuinui uuu ruuimunu<«u< s.muuMi



Aflatoxin B, **2.3-Expoxide**

2,3-dihidro-2-(N'-guanil)
-3-hidroxialatoxina B,



Clorura de vinil

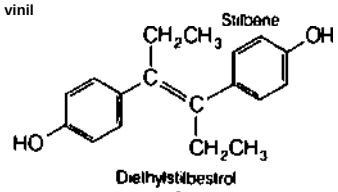
0

H2CH2C ___ CXNH ?

CH3H CAP 3

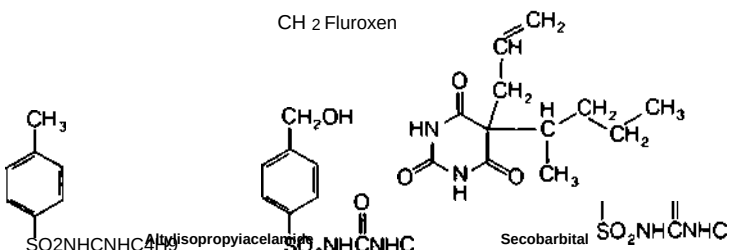
H CF 3 CH 2 O

CH 2 Fluroxen



Stilbene

Dietilstilbestrol (DES)



SO2NHCNHC4H9

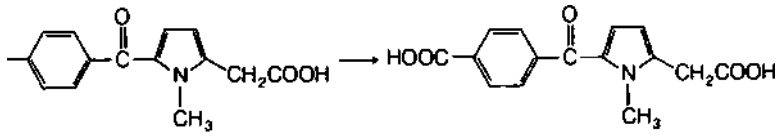
Tolbutamidă

Alkylisopropyiacetamide

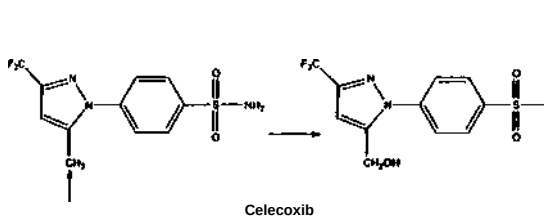
Metabolitul alcoolului

Secobarbital

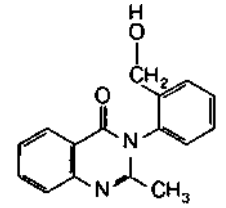
Metabolit carboxilic Aad



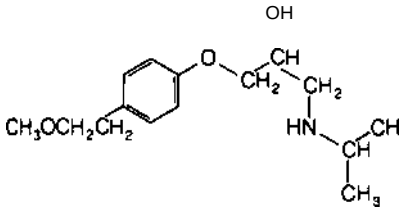
Tolmetin — Dicarboxylic Acid Metabolite



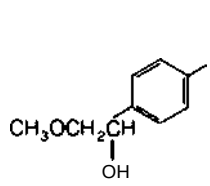
Celecoxib
4-(5-melil-3-trifluormetil-pirazol-l-il)-benzensullonamidă



2'-Hydroxymethylmethaqualone



Metroprolol

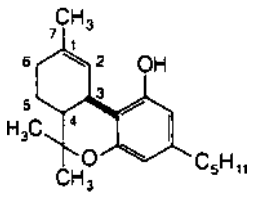


a-HidroximelfOprolol

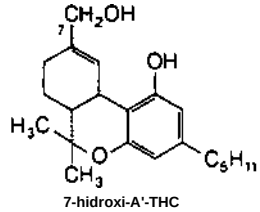
OH
eu
0 /CH
CH^CH?

HN. ,CH.
CH '

CAP
3

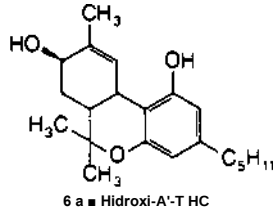


Δ¹-THC

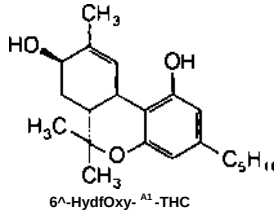


7-hidroxi-A'-THC

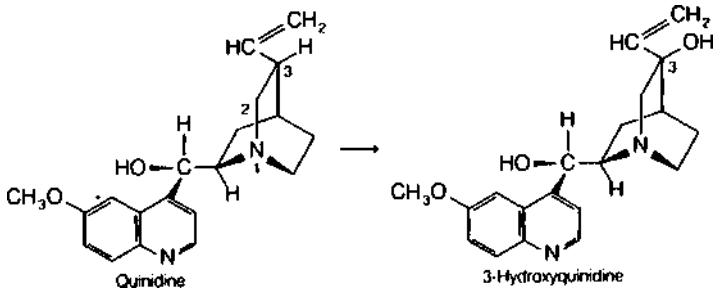
+



6 a ■ Hidroxi-A'-T HC

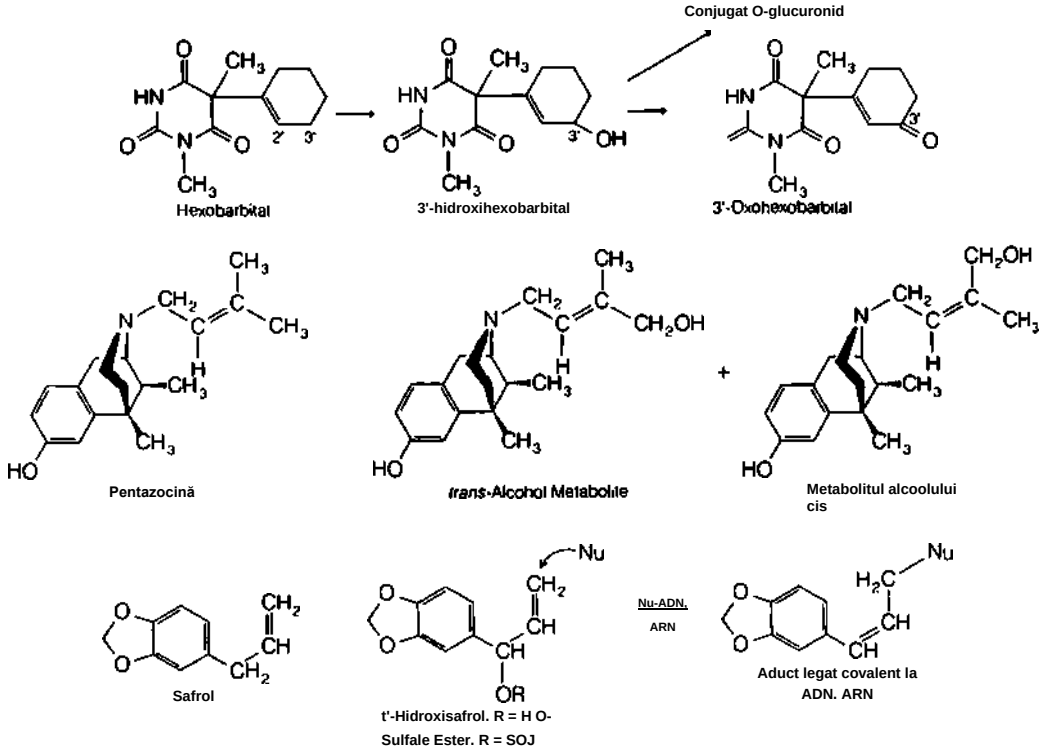


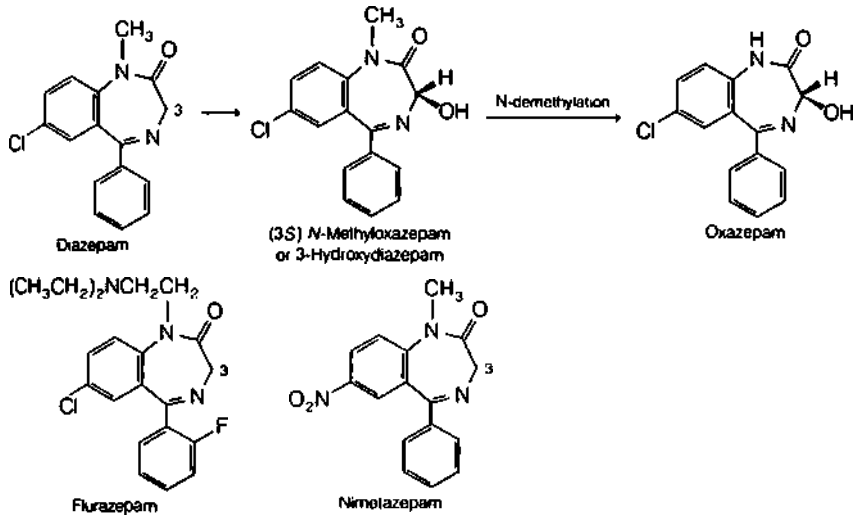
6^-HydfOxy- ^{A1}-THC



Alte exemple de oxidare alilică includ hexobarbitalul hipnotic sedativ (Sombulex) şi pentazocina analgezică (Talwin). Metabolitul 3'-hidroxilat format din hexobarbital este susceptibil la conjugarea glucuronidelor, precum şi la oxidarea ulterioară la compusul 3'-oxo. [129] - Hexobarbitalul este un derivat chiral de barbituric care există în două forme enantiomerice. Studiile la oameni indică faptul că enantiomerul (#)(-) mai puţin activ din punct de vedere farmacologic este metabolizat mai rapid decât izomerul său (S)(+). [111] Pentazocina suferă hidroxilare alilică la cele două grupări metil terminale ale lanţului său lateral /V-butenil pentru a produce metaboliţii alcoolici *cis* sau *trans* , prezentati în diagrame. La oameni, se formează mai mult alcool *trans* . [112] - ' - [1]

Pentru agentul hepatocarcinogen safrol, hidroxilarea alilică este implicată într-o cale de bioactivare care duce la formarea metaboliţilor reactivi chimic. [114] Acest proces implică hidroxilarea iniţială la carbonul C-1 cu rol sigur. care este atât alilic cât şi benzilic. Metabolitul hidroxilat suferă apoi o conjugare ulterioară pentru a forma un ester sul fată. Acest intermediar ester reactiv chimic suferă probabil reacţii de deplasare nucleofile cu ADN sau ARN in vitro pentru a forma conducte ad-legate covalent. [1 ' 5] După cum se arată în schemă, atac nucleofil de către ADN. ARN. sau alţi nucleofili este facilitată de o bună grupare lasabilă (cg. SO_4^{2-}) în poziţia Cl'. Tendinţa grupului de plecare a grupului alcool OH în sine nu este suficientă



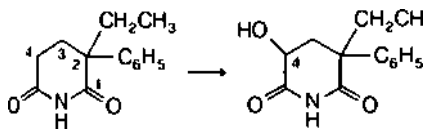


pentru a facilita reacțiile de deplasare. Este important că hidroxilarea alilică nu conduce, în general, la generarea de intermediari reactivi. Implicarea sa în biotoxificarea safrolului pare a fi o excepție.

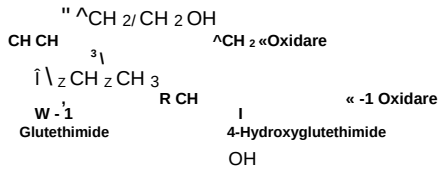
Oxidarea la atomii de carbon mâncat Carbonili și imine

Sistemul de oxidază cu funcții mixte oxidează, de asemenea, atomii de carbon adiacenți (adică *a)* funcționalităților carbonil și imino (C = N) . O clasă importantă de medicamente care suferă acest tip de oxidare sunt benzodiazepinele. De exemplu, diazepamul (Valium), flurazepam (Dalmane) și nimetazepamul sunt oxidați la metaboliții 3-hidroxi corespunzători. ' [13K] Atomul de carbon C-3 care suferă hidroxilare are *o* funcționalitate atât lactam carbonil, cât și imino.

Pentru diazepam, reacția de hidroxilare are loc cu o stereoselectivitate remarcabilă pentru a forma în principal (90%) 3-hidroxidiazepam (numit și N-metiloxazepam), cu configurația absolută i$ la C-3. [13.] N-dcmetilinon suplimentar al ultimului metabolit dă naștere la 3(S)(+)-oxazepam activ



farmacologic.



Hidroxilarea atomului de carbon *a* la funcțiile carbonil are loc în general doar într-o măsură limitată în tabolismul medicamentului . Un exemplu ilustrativ implică hidroxilarea glutetimidei hipnotice sedative (Doriden) la 4-hidroxiglutetimidă. [I4 o- 141]

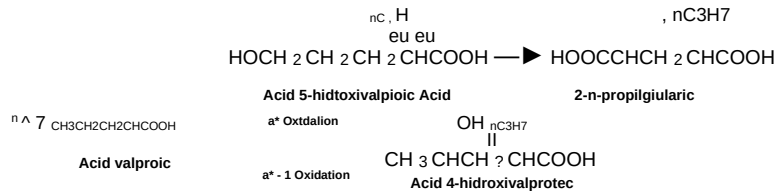
Oxidarea la atomii de carbon alifatici și aliciclici

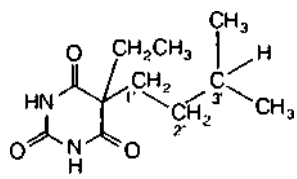
Centrele de carbon alchil sau alifatic sunt supuse oxidării cu funcții mixte. Oxidarea metabolică la grupa metil terminală este adesea denumită *a> oxidare,* iar oxidarea penultimului atom de carbon (adică, lângă ultimul carbon) este numită *la oxidare - I.* [>>4 ' 115] Metaboliții alcoolici inițiali formați din aceste oxidări enzimatice *<a* și *către* -I sunt susceptibili de oxidare ulterioară pentru a produce aldehidă, cetone sau acizi carboxilici. Alternativ, metaboliții alcoolului pot fi supuși conjugarii glucuronidelor.

Hidroxilările alifatice *a>* și *a>* - I au loc în mod obișnuit în molecule de medicament cu lanțuri alchil drepte sau ramificate. Astfel, agentul antiepileptic acidul valproic (Depa kene) suferă atât oxidarea zu cât și *a>* - I la metaboliții 5-hidroxi și, respectiv, 4-hidroxi. [142141] Oxidarea ulterioară a metabolitului 5-hidroxi dă acid iglutaric 2-zi-propi.

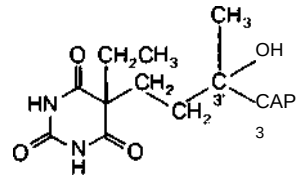
Numeroase barbiturice și sulfonil uree hipoglicemiante orale au, de asemenea, lanțuri laterale alifatice care sunt susceptibile la oxidare. Rețineți că amobarbitalul hipnotic sedativ (Amytal) suferă o oxidare extinsă *a>* - I la metabolitul 3'-hidroxilat corespunzător. [144] Alte barbiturice, cum ar fi pentobarbital, [145 - 14,1] tiamilal, [147] și secobarbital' [2 '] se pare că sunt metabolizate prin intermediul baghetei *la* oxidarea -I. Lanțul lateral ri-propil atașat la agentul hipoglicemic oral clorpropamidă (Diabincse) suferă o hidroxilare extinsă *până la* -I pentru a produce alcoolul secundar 2'-hidroxi-clorpropamidă ca metabolit urinar major la om. [14,1]

Omega și *to* -I a fragmentului izobutil prezent în agentul antiinflamator ibuprofen (Motrin) dă





Amobarbital



3'-Hidroxiamobarbrtal

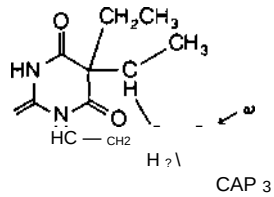
metabo lite de acid carboxilic şi alcool terţiar corespunzătoare . [149] **Exemple suplimentare de medicamente raportate a suferi hidroxilare alifatică includ meprobamatul,** [150] **glutethimid .** [140, 141] **etosuximidă.** [151] **şi fenilbutazonă.** [152]

Gruparea ciclohexil se găseşte în mod obişnuit în mulţi agenţi medicali şi este, de asemenea, susceptibilă la oxidarea cu funcţii mixte (hidroxilarea aliciclică)." [4, 115] **Introducerea enzimatică a unei grupări hidroxil într-un inel ciclohexan monosubstituit are loc în general la C-3 sau C-4 şi poate duce la schema conformaţională *cis* şi *mtn* , aşa cum se arată în schemele de conformare a temelor cis şi mtn.**

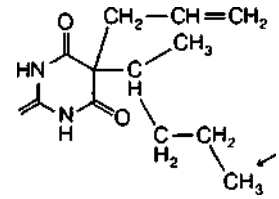
Un exemplu al acestei căi de hidroxilare este observat în metabolismul agentului hipoglicemic oral acetohexamidei

(Dymelor). La om, (produsul ra/is-4-hidroxiciclohexil este, se pare, un metabolit major. [15] **-' Cantităţi mici din ceilalţi stereoizomeri posibili (şi anume, derivaţii cw-4-. «-»J- şi zr«zw-3-hidroxiciclohexil) au fost de asemenea detectate. Un alt agent înrudit cu glipizidemia orală este glipizidemicul *uman* . şi „Meboliţi M-3-hidroxilciclohexil într-un raport de aproximativ 6:** [1]

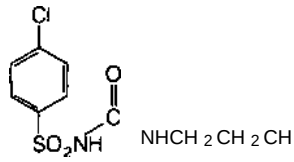
Doi metaboliţi urinari umani ai fenciclidinei (PCP) au fost identificaţi ca derivaţi 4-hidroxipiperidil şi 4-hidroxiciclohcxil ai compusului de bază. [155-156] **Astfel, din aceste rezultate, reiese că hidroxilarea „aliciclică" a fragmentului piperidil cu şase membri poate fi paralelă strâns cu modelul de hidroxilare al fragmentului ciclohexil.**



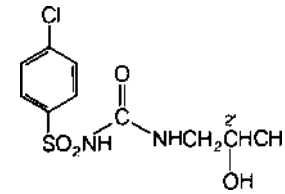
pentobarbital



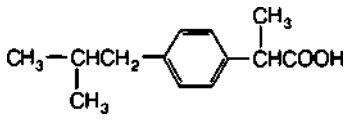
Thiamylal X = S
Secobarbital X = O



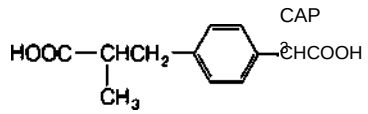
Chlorpropamide



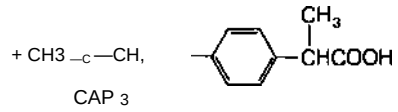
2'-Hydroxychlorpropamide



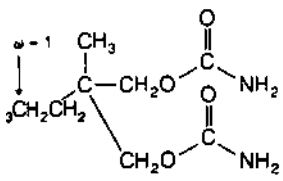
ibuprofen



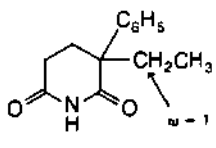
Metabolitul acidului carboxilic



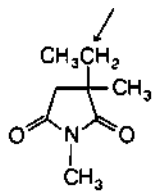
Metabolitul terțiar al alcoolului



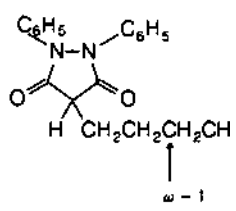
Meprobamate



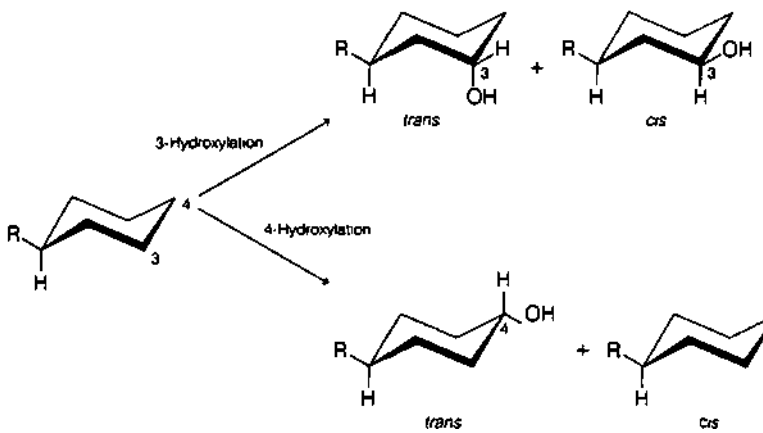
Glutethimide



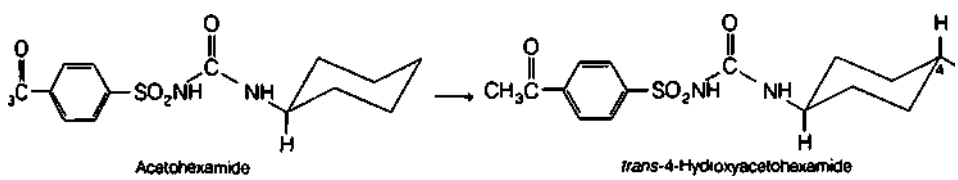
Ethosuximide



Phenylbutazone



trans *cis* *trans* *cis*



Acetohexamide *trans*-4-Hydroxyacetohexamide

Stereochimia centrilor hidroxilați din cei doi metaboliți nu a fost clar stabilită. Biotransformarea agentului antihipertensiv minoxidil (Loniten) produce metabolitul 4'-hidroxipiperidil. La câine. acest produs este un metabolit urinar major (29 până la 47%), în timp ce la om este detectat în cantități mici (~3%). [157 - ISS]

Oxidarea care implică sisteme carbon-heteroatomi

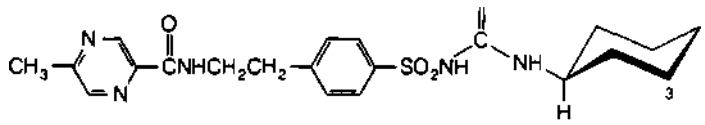
Funcționalitățile azotului și oxigenului se găsesc în mod obișnuit în majoritatea medicamentelor și compușilor străini; funcționalitățile sulfului apar doar ocazional. Oxidarea metabolică a azotului de carbon. carbon-oxigen. și sistemele carbon-sulf implică în principal două tipuri de bază de procese de biotransformare:

1. **Hidroxilarea atomului de carbon a atașat direct de hclcroatom (N, O, S). Intermediarul rezultat este adesea instabil și se descompune odată cu scindarea legăturii carbon-hetero-alom: Unde X = N O S De obicei instabil**

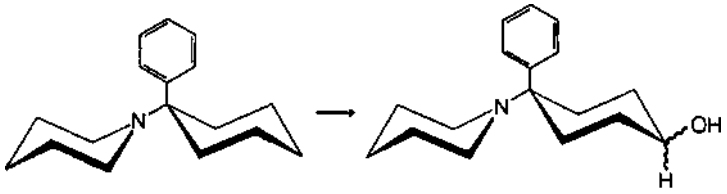
N- oxidativ. O-. și S-dealchilare precum și reacțiile de dezaminare oxidativă se încadrează în această cale mecanicistă.

2. **Hidroxilarea sau oxidarea heleroatomului (numai N. S, cg, N-hidroxilare, formarea de N-oxid, sulfoxid și sulfonă).**

Mai multe caracteristici structurale determină frecvent care cale va predomina, în special în sistemele carbon-azot. Metabolizarea unor compuși care conțin azot este complicată de faptul că carbon- sau azot-

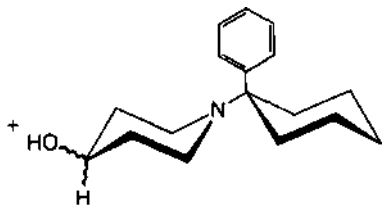


Glipizide

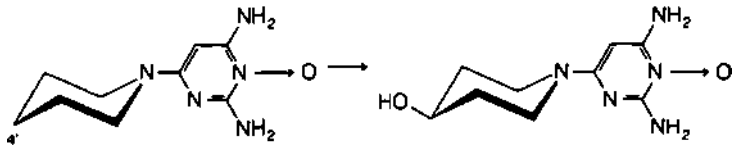


Phencyclidine

4-Hydroxycyclohexyl Metabolite



4-Hydroxypiperidyl Metabolite



Minoxidil

4'-Hidroximtnoxidil

produsul hidroxilat“ poate suferi reacții secundare pentru a forma alți produse metabolice mai complexe (ex. oximă, nitronă, nitrozo, imino). Alte procese oxidative care nu se încadrează în aceste două categorii de bază sunt discutate individual în secțiunea corespunzătoare de carbon-hcteroatom. Metabolismul sistemelor carbon-azot va fi discutat mai întâi, urmat de metabolismul sistemelor carbon-oxigen și carbon-sulf.

OXIDAREA CU IMPLICAREA SISTEMELOR DE CARBON-AZOT

Metabolizarea funcționalităților azotului (ex. amine, amide) este importantă deoarece astfel de grupe funcționale se găsesc în multe produse naturale (ex. morfină, cocaină, nicotină) și în numeroase medicamente importante (de exemplu, fenotiazine, anti histamine. antidepresive triciclice, agenți ^-adrenergici, fenil-diazepine simpatomimetice. fenil-diazepine). [159] Următoarea discuție împarte - compușii care conțin azot în trei clase de bază:

1. alifatice (primare, secundare și terțiare) și aliciclice (secundare și terțiare)
2. Compuși azotați aromatici și heterociclici
3. Amide

susceptibilitatea fiecărei clase a acestor compuși de azot la hidroxilare a-carbonului sau la N-oxidare și produsele metabolice care se formează.

Enzimele hepatice responsabile pentru desfășurarea reacțiilor de hidroxilare a-carbonului sunt oxidazele cu funcție mixtă citocrom P-450. Cu toate acestea, reacțiile de N-hidroxilare sau N-oxidare par a fi catalizate nu numai de citocromul P-450, ci și de o a doua clasă de oxidaze hepatice cu funcții mixte numite *aminoxidaze* (uneori numite *N-oxidaze).* [M>] Aceste enzime sunt flavoproteine NADPH-Jtpendenl și nu conțin citocrom P450. [161] - „“ Ei au nevoie de NADPH și oxigen molecular pentru a elimina N-oxidarea.

Amine terțiare alifatice și aliciclice. Îndepărtarea oxidativă a grupărilor alchil (în special a grupărilor metil) din aminele terțiare alifatice și aliciclice este efectuată de enzimele oxidazei cu funcție mixtă ale citocromului hepatic P-450. Această reacție este denumită în mod obișnuit *mutație N-deal- oxidativă. O* etapă inițială implică hidroxilarea a-carbonului pentru a forma un intermediar carbinolamină, care este instabil și suferă clivarea hetcrolitică spontană a legăturii CN pentru a da o amină secundară și un fragment carbonil (aldc-).

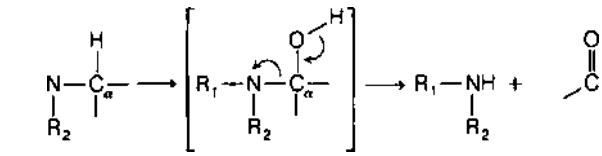
hide sau kctonc). [IM 165] În general, grupările alchil mici, cum ar fi metil, etil și izopropil, sunt îndepărtate rapid. [11 ' N] - dealchilarea grupării r-butil nu este posibilă prin calea carbinolaminc deoarece hidroxilarea a-carbonului nu poate avea loc. Prima grupare alchil dintr-o amină terțiară este îndepărtată mai rapid decât a doua grupare alchil. în unele cazuri, bisdealchilarea aminei alifatice terțiare la amina alifatică primară corespunzătoare are loc foarte lent. [163] De exemplu, amina terțiară imipramina (Tofranil) este monodemetilată la dcsmetilimipraminc (dcsipraminã). [166] - [167] Acest metabolit plasmatic major este activ farmacologic la om și contribuie substanțial la activitatea antidepresivă a medicamentului părinte. [168] Foarte puțin din metabolitul bisdemetilatcd al imipraminei este detectat. În contrast, agentul anestezic local și antiaritmic lidocaina este metabolizat pe scară largă prin N-deetilare atât la monoetilgli-cilxilidinc cât și la glicil-2,6-xilidinc la om. [169] - [170]

Numeroase alte medicamente cu amine alifatice terțiare sunt metabolizate în principal prin N-dealchilare oxidativă. Unele dintre acestea includ disopiramidul antiaritmic (Norpace). [I7 '- 172] agentul antiestrogenic tamoxifen (Nolvadex). [173] difenhidramină (Benadryl).' [74.175] clorpromazină (Torazina).' [76.177] și (+)-a-propoxifenc (Darvon). [178] Când amina terțiară conține mai mulți substituenți diferiți capabili să sufere dezalchilare, gruparea alchil mai mică este îndepărtată preferențial și mai rapid. De exemplu, în benzfetamină (Didrex), gruparea metil este îndepărtată mult mai rapid decât fragmentul benzii. [179]

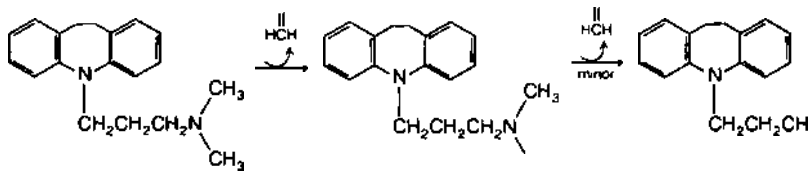
O reacție de ciclizare interesantă are loc cu metadonă pe N-dcmcthylation. Metabolitul demetilat normethadonc suferă o ciclizare spontană pentru a forma metabolitul en amină 2-etilidenc-l.5-dimetil-3.3-difenilpirolidinc (EDDP). [11 *'] N-demetilarea ulterioară a EDDP și izomerizarea dublei legături conduce la 2-ctil-5-mctil-3,3-difenil-1-pirolinc (EMDP).

De multe ori, bisdcalchilarea unei amine terțiare conduce la metabolitul amină alifatică primară corespunzător, care este susceptibil la oxidare ulterioară. De exemplu, metabolitul bisdes-mctil al bromfeniraminei antagonistului H,-histaminic (Dimetanc) suferă dezaminare oxidativă și oxidare ulterioară la metabolitul corespunzător al acidului propionic . [181] Dezaminarea oxidativă este discutată mai detaliat atunci când examinăm reacțiile metabolice ale aminelor secundare și primare.

Ca și omologii lor alifatici, aminele teniare aliciclice sunt susceptibile la reacții oxidative de N-dcalchilare. De exemplu, meperidina analgezică (Demerol) este metabolizată



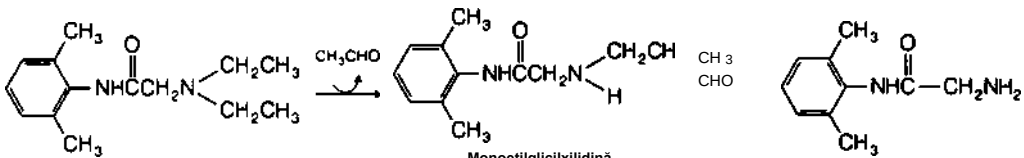
Amină terțiară — Carbinolamină — Amină carbonil secundară (aldehidă sau cetonă)



Imipramină

Desmetilimipramină
(desipramină)

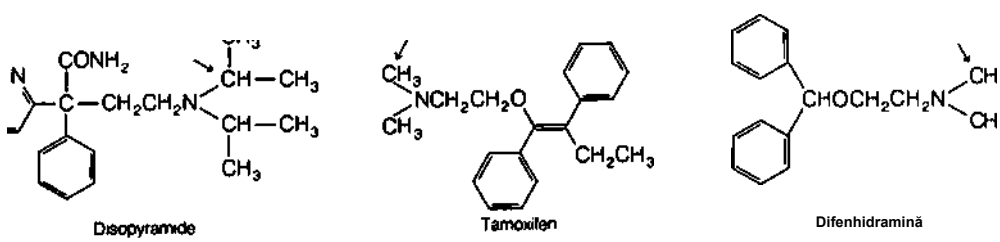
Bisdesmetilimipramină



Lidocaina

Monoetilglicilxilidină
(MEGX)

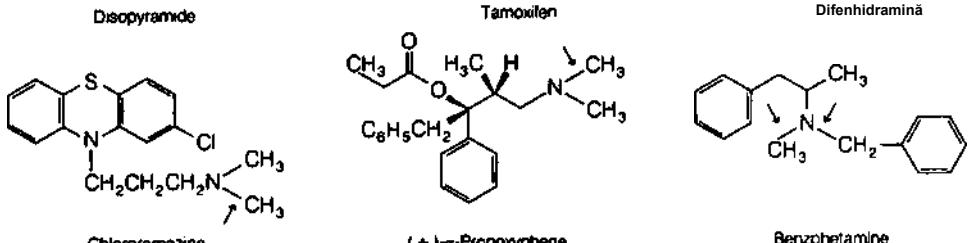
Glicil-2,6-xilidină



Disopyramide

Tamoxifen

Difenhidramină



Chlorpromazine

(+)-α-Propoxyphene

Benzphetamine
(N-demetilare și N-debenzilare)

în principal prin această cale de a produce normeperidină ca metabolit plasmatic major la om. [182] Morfina. N-ethyl normor phine. și dextrometorfanul suferă de asemenea niște N-dealchil-alion. [18],

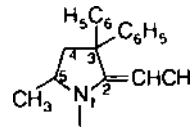
N-dezalchilarea directă a grupărilor r-butil, așa cum s-a discutat mai sus, nu este posibilă prin calea de hidroxilare a-carbonului . Studiile in vitro indică, totuși, că Nr-bulylnor-clorociclizina este. într-adevăr, metabolizat în cantități semnificative de norclorociclizină. prin care gruparea r-bulil este pierdută. [184] Studii atente au arătat că gruparea r-butil este îndepărtată prin hidroxilarea inițială a uneia dintre grupările metil ale fragmentului r-butil la produsul carbinol sau alcool. [185] Oxidarea ulterioară generează acidul carboxilic corespunzător care, la decarboxilare, formează derivatul N-izopropil.

CH

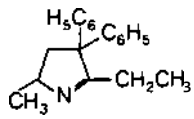
CH_3

Metadonă

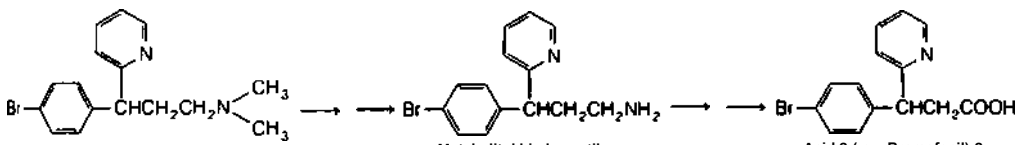
Normetadona



2-Elhiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidină (EDDP)

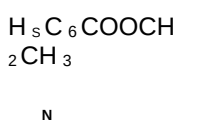


2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirolină (EMDP)



Bromfeniramină **Metabolitul bisdesmetil** **Acid 3-(p ■ Bromofenil)-3-piridil-proptonic**

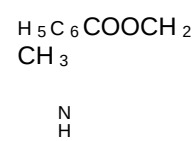
trăi. Intermediarul A-izopropil este dealchilat prin calea normală de hidroxilare a o-carbonului (de exemplu carbinolaminc) care dă norclorociclizinc și acetonă. Nu este încă clar dacă aceasta este o metodă generală pentru pierderea grupărilor/-butil din amine. N-dezalchilarea indirectă a grupărilor r-butil nu este observată în mod semnificativ. Gruparea /Vt-butil prezentă în mulți antagoniști ^-adrenergici, cum ar fi terbutalină și sal butamol. rămâne intactă și nu pare să sufere niciun metabolism semnificativ."[“]



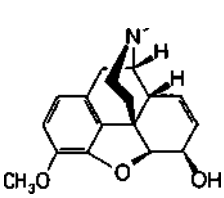
N

CH.

Meperidină

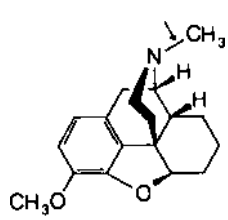


Normeperidina



Morfina **R ■ CH** $_3$

iV -Etilnormorfină R = $_{CH2CH3}$



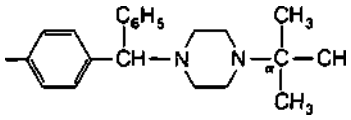
Dextromethorphan

Aminele terțiare aliciclice generează adesea metabolite de lactam prin reacții de hidroxilare a-carbonului. De exemplu, nicotina alcaloidul de tutun este hidroxilat inițial la atomul de carbon *a inelului* la azot pentru a produce un intermediar carbinolamină. Mai mult, oxidarea enzimatică a acestui carbinolaminc ciclic generează metabolitul lactam cotinic. [IK7]

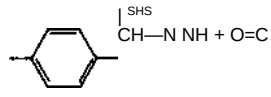
Formarea metaboliților de lactam, de asemenea, a fost raportată că are loc într-o măsură minoră pentru antihistaminic ciproheptadină (Periaclin) [1] „"[1]'[“] și antiemetic difenidol (Vonlrol). [1]'[”]

N-oxidarea aminelor terțiare are loc cu mai multe medicamente. [192] Adevărata grad de formare a oxidului A este adesea complicată de susceptibilitatea oxizilor W de a suferi o reducere in vivo înapoi la amina terțiară părinte. Amine terțiare, cum ar fi antagoniști ai Hpliistaminei (de exemplu, orfenadrina, tripa lenaminc). fenotiazinele (de exemplu, clorpromazină), antidepresivele triciclice (de exemplu, imipramină) și analgezicele narcotice (de exemplu, morfină, codeină și meperidină) formează produse A-oxidice. În unele cazuri, oxizii A posedă activitate farmacologică. [1]'[”] O comparație a imipraminei *N-* oxidc cu imipramină indică faptul că oxidul A în sine posedă activitate antidepresivă și cardiovasculară similară cu cea a medicamentului părinte. [1]'[“]' [1,5]

Amine secundare și primare. Aminele secundare (compuși parentali sau metaboliți) sunt susceptibile la N-dezalchilare oxidativă. dezaminarea oxidativă și reacțiile de N-oxidare. [16] '- [196] Ca în aminele terțiare. N-dezalchilarea aminelor secundare are loc pe calea carbinolaminei.

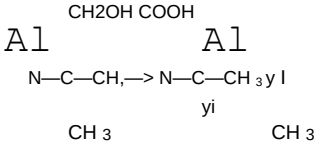


N+Butilnorclorociclian

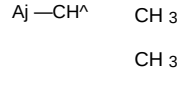


Norchtorociclizina

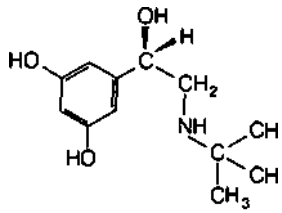
/ N-de«opfopylaiion prin ' a-cartoon hyroxytabon 0 e . calea carbinolaminei)



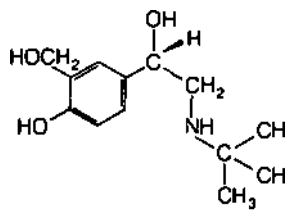
Alcool sau acid carbinol carboxilic



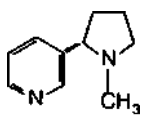
metabolit N-Isopropil



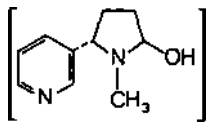
Terbutaline



Salbutamol

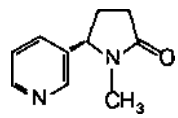


Nicotine

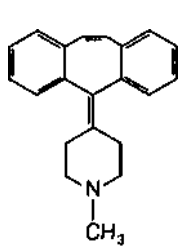


Carbinolamină

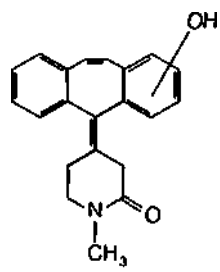
Oxidare



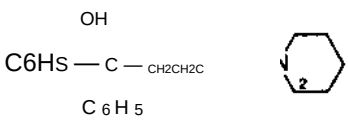
Cotinină



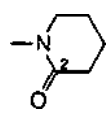
Cyproheptadine



Lactam Metabolite



Difenidol

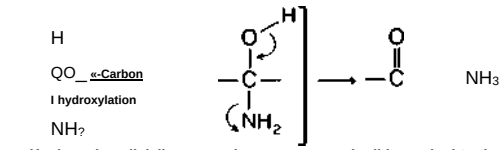


2-oxodifenidol

mod. Dezalchilarea aminelor secundare dă naștere la metabolitul amină primară corespunzător. De exemplu, blocanții *adrenergici* propranolol* [47] și oxprenolol [1] ” suferă N-deizopropilare la aminele primare corespunzătoare. N dealchilarea pare a fi o cale de biotransformare semnificativă pentru medicamentele cu amine secundare metamfetamina „*■” și ketamină/ [00,201 și] respectiv amfetamina, respectiv ketamină, 201 și respectiv amfetamina.

Metaboliții aminei primari formați din dealchilare oxidativă sunt susceptibili la *dezaminarea oxidativă.* Acest proces este similar cu N-dealchilarea, prin aceea că implică o reacție inițială de hidroxilare o-carbon pentru a forma un intermediar carbino lamină, care apoi suferă o scindare ulterioară carbon-azot la metabolitul carbonil și amoniac. Dacă hidroxilarea o-carbonului nu poate avea loc, atunci dezaminarea oxidativă nu este posibilă. De exemplu, deami nația nu are loc pentru norketamină, deoarece hidroxilarea a-carbonului nu poate avea loc. [20 o- 201] Cu mină de metamfetă . dezaminarea oxidativă a metabolitului aminei primare, amfetamina produce fenilacetonă. „* [199]

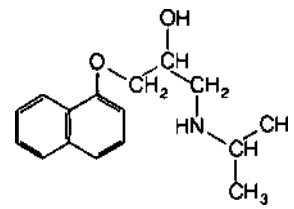
În general, se crede că dealchilarea aminelor secundare are loc înainte de dezaminarea oxidativă. Unele dovezi indică, totuși, că acest lucru poate să nu fie întotdeauna adevărat. De aminarea directă a aminei secundare a avut loc de asemenea. De exemplu, în plus față de dezaminarea prin metabolitul său dezizopropil amină primară, propranololul poate suferi o reacție de dezaminare oxidativă directă (de asemenea prin hidroxilare *a* carbonului) pentru a produce metabolitul aldehidă și izopropilamină (Fig. 4-9). [202] Cât de mult contribuie deaminarea oxidativă directă la metabolismul aminelor secundare rămâne neclar.



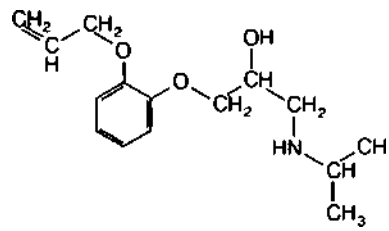
Amină primară carbnolamină carbonil amoniac

Unele amine aliciclice secundare, precum analogii lor aminei terțiare, sunt metabolizate la derivații de lactam corespunzători. De exemplu, agentul anorectic fenmetrazina (Preludin) este metabolizat în principal în produsul lactam 3-oxofcnmetrazină. [M] La om, acest metabolit lactam este un produs urinar major. Metilfenidatul (Ritalin) produce, de asemenea, un metabolit lactam, acidul 6-oxoritalinic, prin oxidarea metabolitului său hidrolizat, acidul ritalinic, la om. [204]

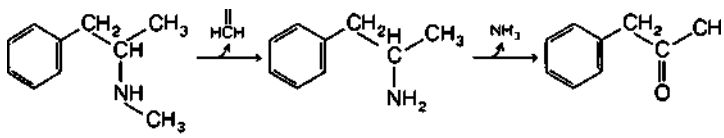
N-oxidarea metabolică a aminelor secundare alifatice și alice clic conduce la mai mulți produse N-oxigenate. [1 '*] N-hidroxilarea aminelor secundare generează metaboliții corespunzători /V-hidroxilamină. Adesea, acești produși de hidroxiiamină sunt susceptibili la oxidarea ulterioară (fie spontană, fie enzimatică) la derivații de nitron corespunzători. /V-benzilamfetamina suferă metabolizare atât la /V-hidroxilamină, cât și la metaboliții nitroni corespunzători. [205] La om, metabolitul nitron al fenmetrazinei (Preludin), găsit în urină, se crede a fi format prin oxidarea ulterioară a intermediarului /V-hidroxilamină /V-hidroxifenmetrazină. [20 '] Important,



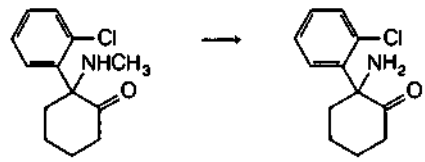
Propranolol



Oxprenolol



Methamphetamine Amphetamine Phenylacetone



Ketamine Norketamine

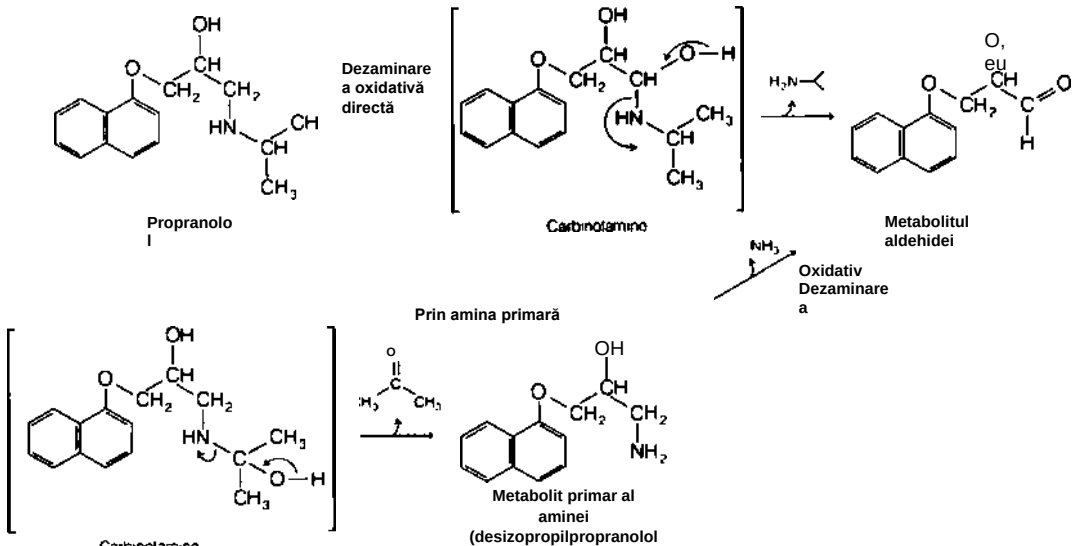
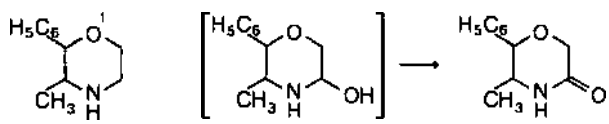
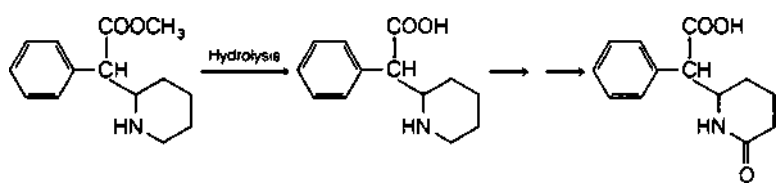
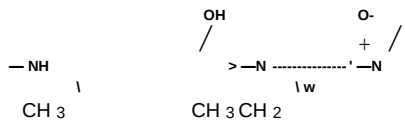


Figura 4-9 ■ Metabolizarea propranololului la metabolitul său aldehidic prin dezaminarea directă a compusului de bază și prin dezaminarea metabolitului său amină primară, deizopropil propranolol.





pentru aminele secundare are loc mult mai puțină N-oxidare decât dealchilarea și dezaminarea oxidativă.



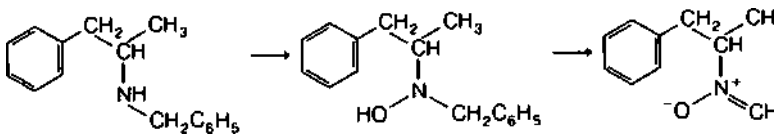
Amine alifatice primare (fie că sunt medicamentele părinte sau metabolite) sunt biotransformate prin dezaminare oxidativă (prin calea carbinolaminei) sau prin N-oxidare. Dezaminarea generală, oxidativă a majorității aminelor primare exogene este efectuată de oxidazele cu funcție mixtă discutate mai sus. Aminele primare endogene (de exemplu, dopamina, norepinefrina, triptamina și serotonina) și xenobioliou bazate pe structurile acestor neurotransmițători endogeni sunt metabolizate, totuși, printr-o dezaminare oxidativă dintr-o familie specializată de enzime numite *monoaminoxidază* (MAO). [20 *1]

MAO este o enzimă dependentă de flavină (FAD) care se găsește în două forme de izoenzime, MAO-A și MAO-B și este larg distribuită atât în SNC, cât și în organele periferice. În schimb, citocromul P-450 există într-o mare varietate de forme de izoenzime și este un sistem dependent de NADP. De asemenea, cea mai mare varietate de izoenzime CYP, cel puțin cele asociate cu metabolismul xenobioticelor. se găsesc mai ales în ficat și mucoasa intestinală. MAO-A și MAO-B sunt codificate de două eene, ambele pe cromozomul X și au aproximativ 70% omologie de secvență de iminoacizi. O altă diferență între familiile CYP și MAO este localizarea celulară. Enzimele CYP se găsesc pe reticulul endoplasmatic al citosolului celulei, în timp ce enzimele MAO se află pe membrana mitocondrială exterioară. Pe lângă xenobioticele ilustrate în schemele de reacție, alte medicamente metabolizate de sistemul MAO includ fenilefrină, propranolol, timo lol și alți agoniști și antagoniști adrenergici j9 și o varietate de feniletilamine.*" [6]

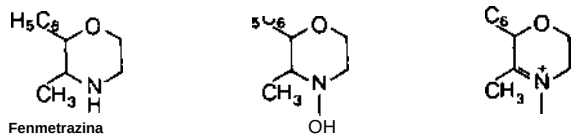
Caracteristici structurale, în special *substituenții* a ai amina primară, adesea determină dacă va avea loc oxidarea carbonului sau a azotului. De exemplu, comparați amfetamina cu fentermina omologul său »-metil. În amfetamina, hidroxilarea a-carbonului poate avea loc pentru a forma intermediarul carbinolamină, care este transformat în produsul deaminat oxidativ fenilacetonă. [67] Cu fentermină, hidroxilarea a-carbonului nu este posibilă și exclude dezaminarea oxidativă pentru acest medicament. În consecință, este de așteptat ca fentermina să sufere ușor N-oxidare. La om, p-hidroxilarea și N-oxidarea sunt principalele căi de biotransformare a fenterminei. [2" 7]

Într-adevăr. JV-hidroxifentermina este un metabolit urinar important (5%) la om. [2" 7] După cum se discută mai jos. Metaboliții W-hidroxilaminei sunt susceptibili la oxidare ulterioară pentru a produce alți produși N-oxigenați.

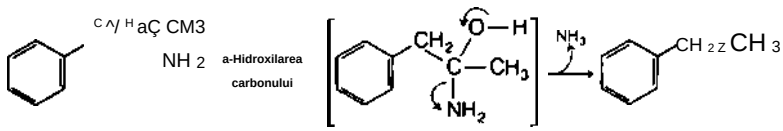
Xenobiotice. precum agenții halucinogene mesca linia [2] „ [11 ' 3]" și l-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminopropan (DOM sau „STP"). [21 "- 211] sunt deami nați oxidativ . Metaboliții aminei primare care provin din N-



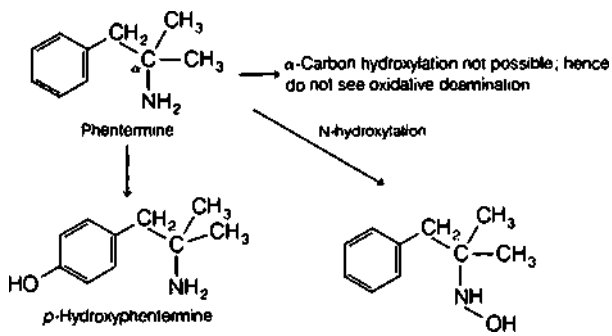
N-benzilamfelamină — hidroxilamină Metabolit — nitronă Metabolit

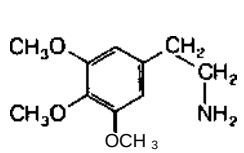


Fenmetrazina — N-hidroxifenmetrazină — metabolit de nitron

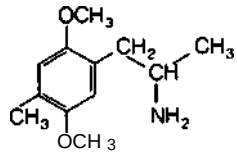


Amfetamina — Carbinolamină — Fenilacetonă

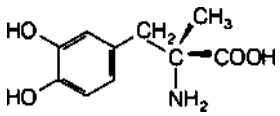




Mescalina



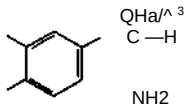
1-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil) -2-amopropan DOM sau „SIP"



S(-)-a-metildopa

co? HO

H O enzimatic



QHa/^ 3

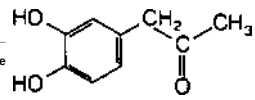
C —H

NH2

S(+)-a-metildopamină

Oxidativ _

Dezaminare

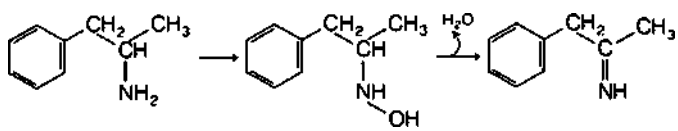


3,4-Dihidroxifenilacetonă

Reacțiile de dealchilare sau decarboxilare suferă și ele de aminare. Exemplul de anvelopă al metabolitului de amină primară bisdesmetil derivat din bromofeniraminc este discutat mai sus (vezi secțiunea despre aminele alifatice și aliciclice terțiare).'*' În plus, multe amine alifatice terțiare (de exemplu, antihistaminice) și amine alifatice secundare (de exemplu, pro pranolol) sunt metaboliți corespunzătoare metaboliților lor primari, care sunt transformați în metaboliții lor primari. națiune de deamină oxidativă . (J)| +)-a-Metildopamina rezultată din decarboxilarea agentului antihipertensiv (S)(-)-a-metildopa (Aldomet) este dezaminată la metabolitul cetonic corespunzător 3,4-dihidroxifenilacetonă. [2,2] La om, această cetonă este un metabolit urinar major.

Reacția de N-hidroxilare nu este limitată la aminele primare „substituite, cum ar fi fentermina. S-a observat că amfetamina suferă o oarecare N-hidroxilare in vitro la /V-hidroxiamfetamina. [213] - [214] /V-Hidroxiamfetamina este. cu toate acestea, susceptibil de conversie ulterioară în imină sau oxidare la intermediarul oximă. Rețineți că intermediarul oximă care rezultă din această cale de N-oxidare poate suferi clivaj hidrolitic pentru a produce fenilactonc. același produs obținut prin hidroxilarea «-carbonului (carbinolaminc) cale. [2,5,216] Astfel, amfetamina poate fi convertită în fcnylacetonc fie prin hidroxilarea a-carbonului, fie prin calea de N-oxidare. Dezbaterea privind importanța relativă a celor două căi este în desfășurare. [2,7-2,9] Cu toate acestea, consensul este că ambele căi metabolice (oxidarea carbonului și a azotului) sunt probabil operative . Indiferent dacă oxidarea a-carbonului sau a azotului predomină în metabolismul amfetaminei pare să fie dependent de specie.

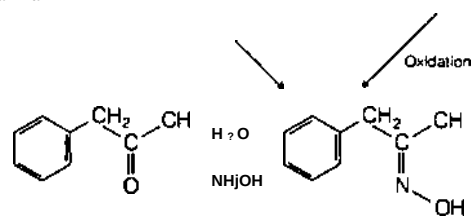
În amine alifatice primare, cum ar fi fentermina. [20] 'clorfentcrmină (/1-clorfenlermină). [2] "' si amanta dine. [20] N-oxidarea pare a fi calea majoră de biotransformare, deoarece hidroxilarea a-carbonului nu poate avea loc. La om, clorfentcrmina este N-hidroxilatcd extensiv. Aproximativ 30% dintr-o doză de clorfentermină se găsește în urină (48 de ore) sub formă de /V-hidroxiclorfentermină (liberă și conjugată) și încă 18% sub formă de alți produși ai N-oxidării (probabil metaboliții nitrozoși și nitro). [214] În general. /V-hidroxilaminele sunt instabile din punct de vedere chimic și susceptibile la oxidarea spontană sau enzimatică la nitroderivați și nitro derivați. De exemplu, metabolitul /V-hidroxilamină al fenterminei suferă în continuare oxidare.



Amfetamina

N-hidroxiamfetamina

Imine



Oxidation

H ? O

NHjOH

Fenilacetonă

Oxima

leu io produsele nitroso și nitro. [2] „ [7] Agentul antiviral și antiparkinsonian amantadina (Symmetrel) este supus N-oxidării pentru a produce metaboliții corespunzători N-hidroxi și nitrozo in vitro."

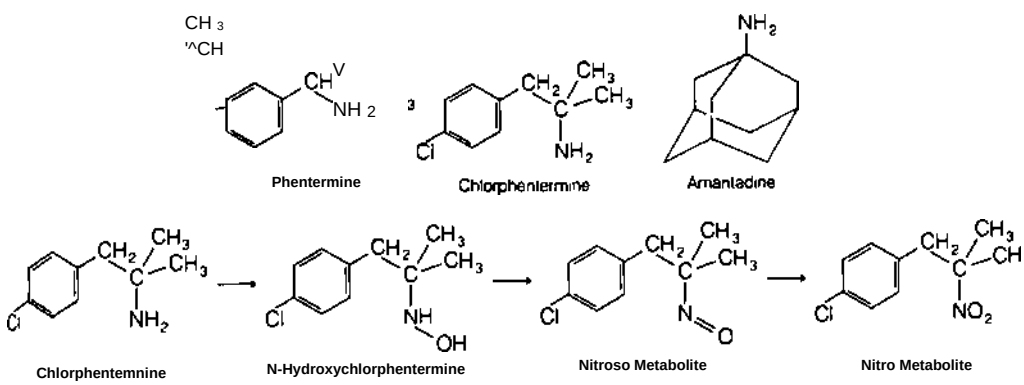
Amine aromatice și compuși heterociclici de azot . Biotransformarea aminelor aromatice este paralelă cu reacțiile de oxidare a carbonului și a azotului observate pentru aminele alifatice." [1], [23] Pentru aminele aromatice terțiare , cum ar fi iV.W-dimcthylanilinc, au loc N-dealchilarea oxidativă , precum și formarea de Moxid [224] pot fi hidrolizate la hidroxilaniine primare."' Aminele aromatice terțiare și secundare sunt întâlnite rar în agenții medicinali. În contrast, aminele aromatice primare se găsesc în multe medicamente și sunt adesea generate din reducerea enzimatică a compușilor nitro aromatici . scindarea reductivă a compușilor azoici și hidroliza amidelor aromatice.

N-oxidarea aminelor aromatice primare generează metabolitul *N*-hidmxilamină. Un astfel de caz este anilina, care este metabolizată la produsul N-hidroxi corespunzător. [221] Poate avea loc și oxidarea derivatului de hidroxilamină la derivatul nitrozo. Când se iau în considerare aminele aromatice primare sau metaboliții. N-oxidarea constituie doar o cale minoră în comparație cu alte căi de biotransformare, cum ar fi N-acetilarea și hidroxilarea aromatică. la oameni. Au fost raportați totuși unii metaboliți N-oxigcnați. De exemplu, agentul antileprotic dapsona și metabolitul său N-acetilatcd sunt metabolizați semnificativ la derivații lor corespunzători de N-hidroxilamină. [226] Metaboliții N-hidroxi sunt în continuare conjugați cu acidul glucuronic.

Toxicitatea methemoglobinemiei este cauzată de mai multe amine aromatice, inclusiv anilina și dapsonc. și este rezultatul bioconversiei aminei aromatice în N-hidroxi derivat. Aparent, N-hidroxilamina oxidează forma Fc [21] a hemoglobinei la forma sa Fe'*. Această stare oxidată (Fe [14]) a hemoglobinei (numită *methemoglobină* sau *ferri hemoglobină)* nu mai poate transporta oxigen, ceea ce duce la hipoxie sau anemie gravă, un tip unic de sufocare chimică. [227]

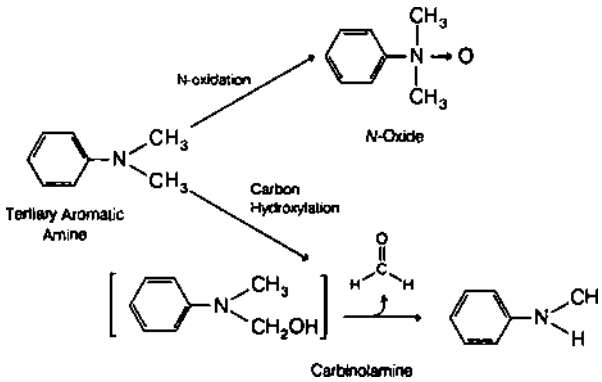
Diverse amine aromatice (în special coloranții azoamino) sunt cunoscute ca fiind cancerigene. N-oxidarea joacă un rol important în bioactivarea acestor amine aromatice la speciile electrofile potențial reactive care se leagă covalent la proteina celulară. ADN. sau ARN. Un exemplu bine studiat este agentul carcinogen N-mctyl-4-aminoazobenzen. [22] " [229] N- oxidarea acestui compus conduce la hidroxilaminc corespunzătoare . care suferă conjugarea cu sulfat. Datorită capacității bune de grupare fugară a sulfatului (anionul SOj^{2} j, acest conjugat se poate ioniza spontan pentru a forma o specie de nitreniu stabilizată prin rezonanță foarte reactivă. Aducții covalenti între această specie și ADN. ARN. și proteinele au fost caracterizate.—'°- [211] Esterul sulfat se crede că este exemplul final carcinogen. aminele pot fi bioactivate la intermediari reactivi prin N-hidroxilare și conjugare cu O-sulfat, nu este clar dacă hidroxilaminele primare pot fi bioactivate în mod similar.

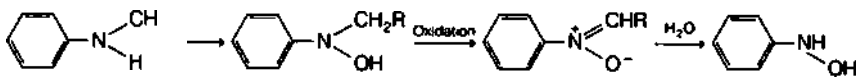
N-oxidarea atomilor de azot prezenți în fragmentele aromatice heterociclice ale multor medicamente are loc într-o măsură minoră. În mod clar, la oameni. N-oxidarea trimetoprimului antagonist al acidului folic (Proloprim. Trimpex) a produs cantități aproximativ egale de IN-oxid izomer și *3-N-* oxid ca metaboliți minori. [212] Atomul de azot piridinil prezent în nicotinină (metabolitul major al nicotinei) suferă oxidare pentru a produce tabolitul N-oxidic corespunzător . [211] Un alt agent terapeutic care s-a observat că suferă formarea unui metabolit N-oxid este metronida zolul. [214]



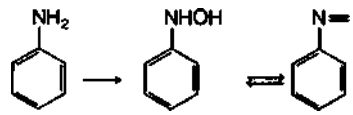
RCH,NH0H —.RCH,—N=0 —>RCH2 - N^
2 2 2 x O-

Hidroxilamina **Nitroso** **Nitro**

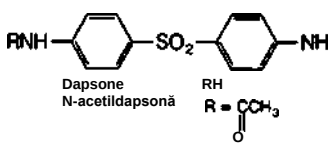




Amine aromatice secundare | Hidroxilamină (secundar) | Nitronă | Hidroxilamină (primar)

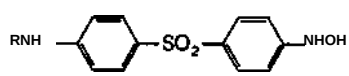


Anilina (amina aromatica primara) | Hidroxilamina | Nitroso



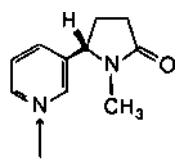
Dapsone | RH

N-acetildapsonă

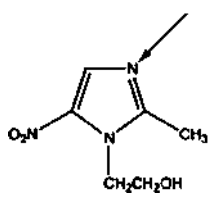


N-hidroxidapsonă | RH

N-acetil-N-hidroxidapsonă



Colimine

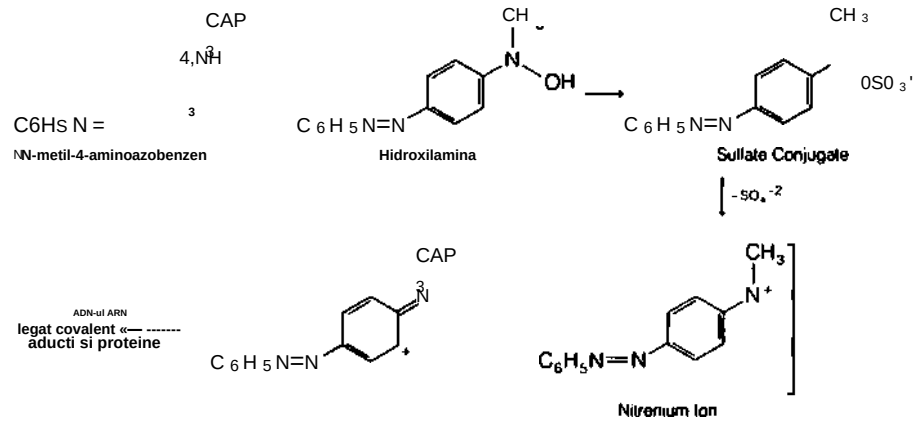


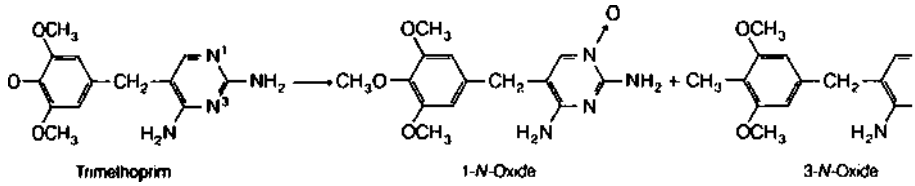
Metronidazole 2(2Melhyl-5nitroimidazol-1-yl)-ethanol

Amide. **Funcționalitățile amidice sunt susceptibile la clivarea legăturii oxidr-carbon viu-azot (prin hidroxilarea a>-carbonului) și reacții de N-hidroxilare. Dealchilarea oxidativă a multor medicamente amide N-substituite și xcnobiotk- a fost raportată. Din punct de vedere mecanic, dcalchilația oxidativă se desfășoară printr-o carbinolamidă formată inițial, care este stabilă și se fragmentează pentru a forma produsul N-dealchilat; de exemplu, diazepamul suferă o N-demetilare extinsă - metabolitul activ farmacologic desmet)l<i azepam.** [235]

Diferiți alți substituenți N-alchil prezenți în pinii benzodiart (de exemplu, flurazepam) [136-1'8] **și în barbiturice (de exemplu, heiobarbital și mefobarbital)** [128 sunt în mod similar V] **dealchilați oxidativ. Grupările alchil atașate la fragmentul amidic de unele sulfoniluree, cum ar fi clorpropamida hipoglicemică orală ,** [236] **sunt, de asemenea, supuse dezalchilării într-o măsură minimă.**

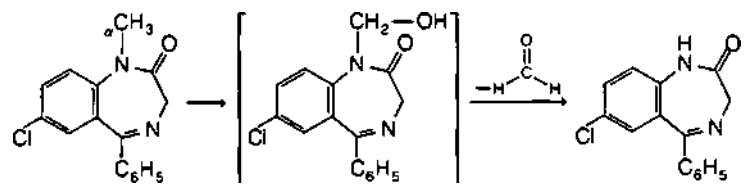
În amidele ciclice sau lactame, hidroxilarea thcaliciei

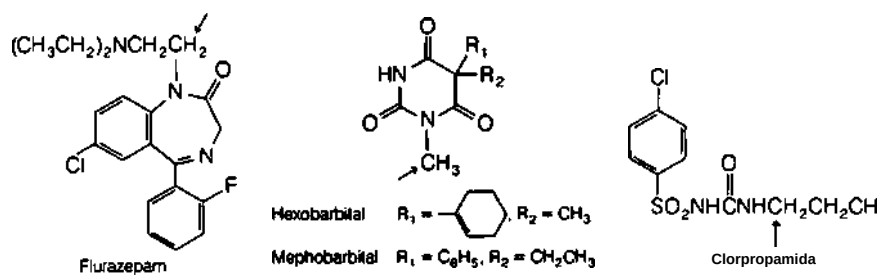


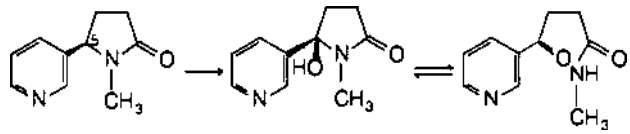


carbonul *a* la atomul de azot duce, de asemenea, la iduri de carbinolam. Un exemplu al acestei căi este conversia coti nine în 5-hidroxicotinină. Interesant este că ultimul intermediar de carbinolamidă este în echilibru tautomeric cu metabolitul cu inel deschis y-(3-piridil)-y-oxo-/V-metil-tayramidă. [237]

Metabolizarea importantului agent chimioterapeutic al cancerului ciclofosfamidă (Cytoxan) urmează o cale de hidroxilare similară cu cea descrisă tocmai pentru amidele ciclice. Acest medicament este un derivat de fosforamidă ciclică și, în cea mai mare parte, este omologul fosforic al unei amide ciclice. Deoarece ciclofosfamida în sine este inadecvată farmacologic







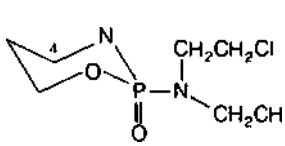
Cotrnine 5-Hidroxicotinină y(3-piridil)7-oxo-N-melilbutiramidă

trăi. Hioactivarea metabolică [2'8 este necesară pentru ca] medicamentul să-şi mediaze efectele antitumorigenice sau citotoxice . Calea cheie de biotransformare care duce la metabolitul activ implică o reacţie iniţială de hidroxilare a carbonului la C-4 pentru a forma carbinolamidc 4-hidroxiciclofosfamidă. [25] **- [2,1,1] 4-Hidroxiciclofosfamida este în echilibru cu metabolitul dealchilat cu ciclu deschis aldofosfamidc. Deşi are proprietăţi citotoxice puternice, aldofosfamidc suferă o reacţie de eliminare suplimentară (reacţia Michael inversă) pentru a genera acroleină şi acidul fosforamidic mustar /V,/V-bis(2-clor-etil)fosforodiamidic. Aceasta din urmă este principala specie responsabilă de proprietăţile antitumorigene şi de efectul chimioterapeutic al ciclofosfamidei . Oxidarea enzimatică a 4-hidroxiciclofosfamidc şi aldofosfamidc conduce la metaboliţii relativ netoxici 4-kctociclofosfamidă şi, respectiv, carboxiciclofosfamidc.

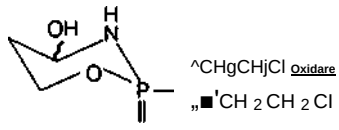
N-hidroxilarea amidelor aromatice, care are loc într-o măsură minoră, prezintă un oarecare interes toxicologic, deoarece această cale biolransfomtalion poate duce la formarea de intermediari reactivi chimic. Au fost raportate mai multe exemple de citotoxicitate sau carcinogenitate asociate cu N- hidroxilarea metabolică a amidei aromatice părinte. De exemplu, binecunoscutul 2-actil-aminofluoren hcpatocarcinogcnic (AAF) suferă o reacţie de N-hidroxilare catalizată de citocromul P-450 pentru a forma metabolitul N-hidroxi corespunzător (numit şi hidroxamic).

acid). [241] Conjugarea ulterioară a acestui acid hidroxamic produce esterul O-sulfatc corespunzător, care se ionizează pentru a genera speciile de nitreniu electrofile. Se ştie că are loc legarea covalentă a acestui intermediar reactiv la ADN şi este probabil să fie evenimentul iniţial care duce în cele din urmă la formarea tumorii maligne. [242] Conjugarea cu sulfat joacă un rol important în această cale de bioloxifcalion (a se vedea „Conjugarea cu sulfat", pentru discuţii suplimentare).

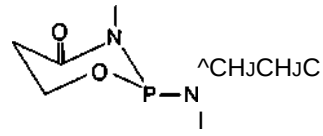
Acetaminofenul este un agent analgezic relativ sigur şi netoxic dacă este utilizat în doze terapeutice. Metabolismul lui ilustrează faptul că un xenobiolic produce de obicei mai mult de un metabolit. Metabolismul ilustrează, de asemenea, efectul vârstei, deoarece sugarii şi copiii mici efectuează sulfatarea mai degrabă decât glucuronidarea (vezi discuţia de la sfârşitul acestui capitol). Noii farmacişti trebuie să-şi dea seama că la un moment dat acetaniide şi fenacetina au fost utilizate mai pe scară largă decât acetaminofenul . chiar dacă ambele sunt considerate mai toxice deoarece produc derivaţi de anilină. Pe lângă producerea de anilină toxică şi p-fenctidină, aceste două analgezice produc şi acetaminofen. Când se administrează doze mari din ultimul medicament . necroza hepatică extinsă este produsă la oameni şi animale. [24 '- 244] Dovezi considerabile susţin că această hepatotoxicitate depinde de formarea unui intermediar reactiv generat melabolic. [245] Până de curând. [24< '- 247 s-a considerat că calea de bioactivare acceptată implică o reacţie iniţială de N-hidroxilare pentru a forma Af-hidroxiacetaminofen. [248] Deshidratarea spontană a acestui /V-hidrox-



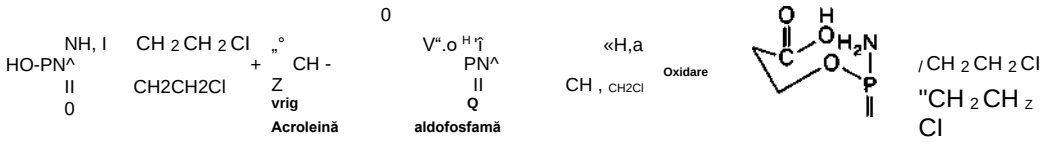
Ciclofosfamidă



4-Hidroxiciclofosfamidă



4-cetociclofosfamidă

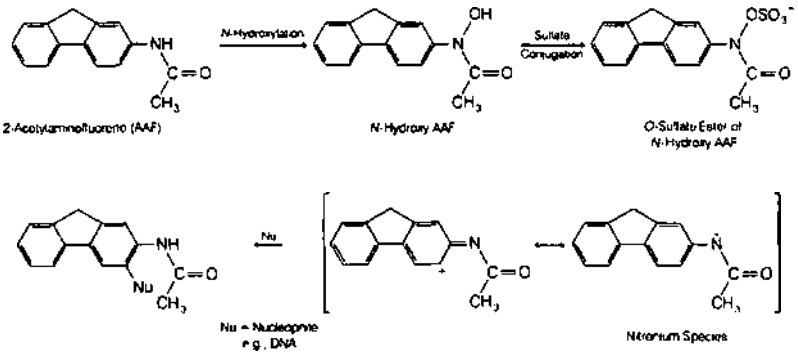


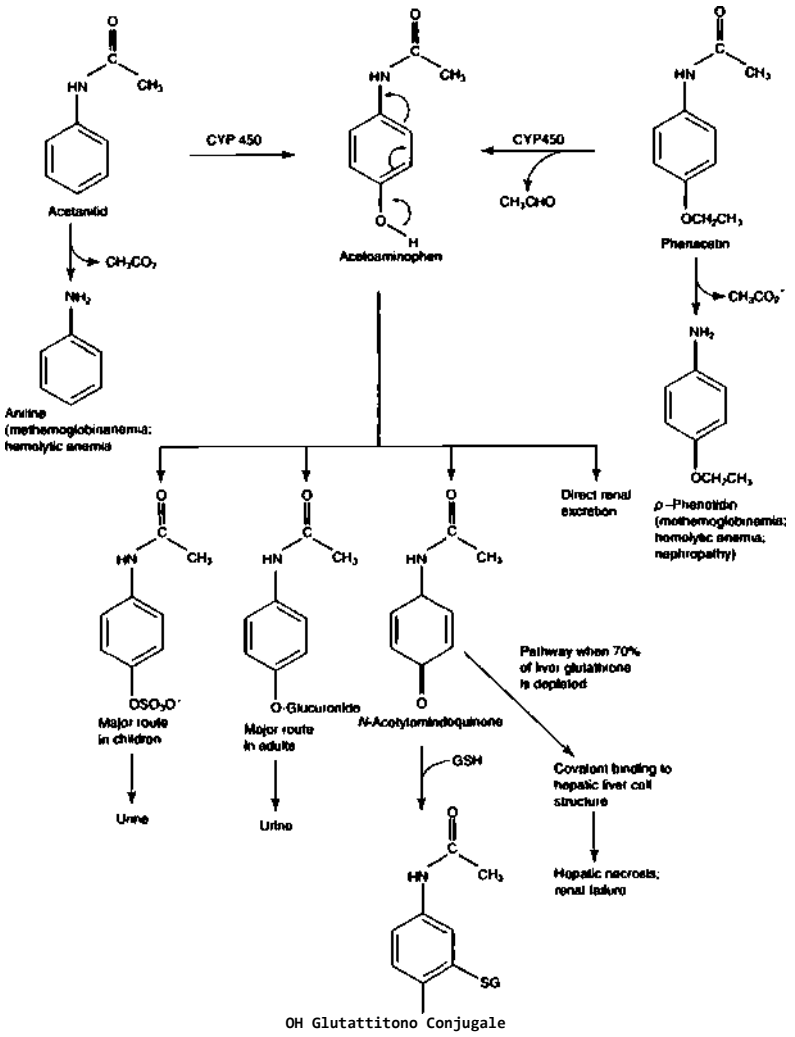
Fosforamidă Muştar Acid NN-bis(2-Cloretil)-fosforodiamidic

Acroleină

aldofosfamă

Carboxifosfamidă


N-Hydroxylation
Sulfate Conjugation
2-Acetylaminofluorene (AAF)
N-Hydroxy AAF
O-Sulfate Ester of N-Hydroxy AAF
Nu
Nu = Nucleophile e.g., DNA
Nitrenium Species


CYP 450
CYP450
CH3CHO
Acetanilid
Aceteminophen
Phenacetin
Aniline (methemoglobinaemia; hemolytic anemia
Direct renal excretion
p-Phenetidin (methemoglobinemia; hemolytic anemia; nephropathy)
Major route in children
Major route in adults
O-Glucuronide
N-Acetylaminobquinone
Pathway when 70% of liver glutathione is depleted
GSH
Covalent binding to hepatic liver cell structure
Hepatic necrosis; renal failure
Urine
Urine
SG
OH Glutattitono Conjugale

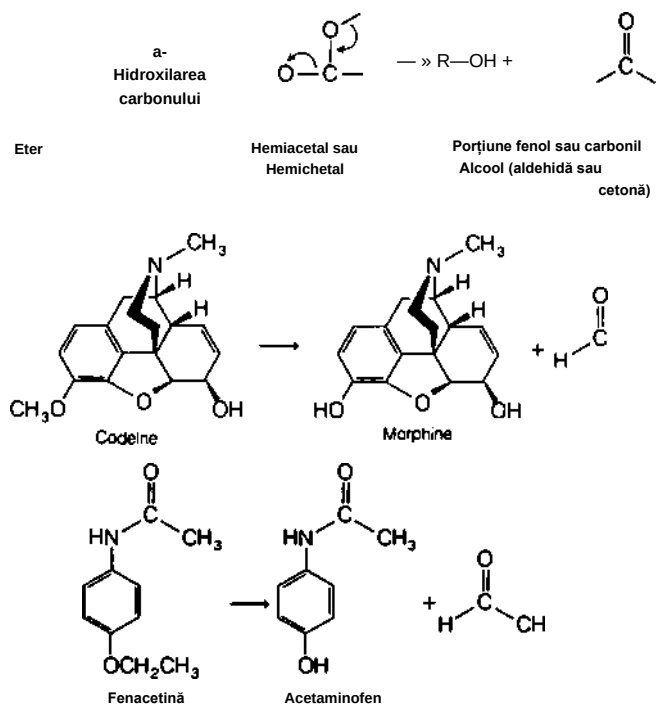
yamida produce N-acetilimidochinonă. metabolitul reactiv propus . De obicei, GSH-ul prezent în ficat se combină cu acest metabolit reactiv la Corm, conjugatul GSH corespunzător, nivelurile de GSH sunt suficient de reduse de doze mari de acetaminofen, legarea covalentă a intermediarului reactiv are loc cu macromoleculele prezente în ficat, ducând astfel la necroză celulară. Studiile indică, totuși, că intermediarul reactiv W-actylimidoquinonc nu este format din W-hidroxiacetaminofen. [245] - [247] Probabil apare printr-un alt proces oxidativ. Prin urmare, formarea mecanică a metabolitului reactiv al acetaminofenului rămâne neclară.

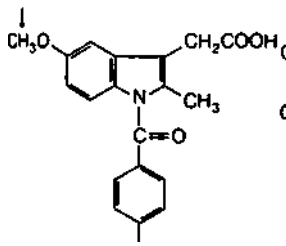
OXIDAREA CU IMPLICAREA SISTEMELOR CARBON-OXIGEN

O-dealchilarea oxidativă a sistemelor carbon-oxigen (în special eterii) este catalizată de oxidazele cu funcții mixte microzomale. [16] ' Din punct de vedere mecanic, biotransformarea implică o hidroxilare inițială a a-carbonului pentru a forma fie un hemiacetal, fie un hemicetal, care suferă o scindare spontană a legăturii carbon-oxigen pentru a produce speciile de oxigen dealchilate (fenol sau alcool) și o porțiune de carbon (aldehidă sau ton ke). Grupările alchil mici (de exemplu, metil sau etil) atașate la oxigen sunt O-dealchilate rapid. De exemplu, morfina este produsul metabolic al O-demetilării codeinei. [249] Activitățile antipiretice și analgezice ale fenacetinei (vezi desenul metabolismului acetaminofenului) la om par a fi o consecință a O-deetilării la metabolitul activ acetaminofen. [250] Mai multe alte medicamente care conțin eter
grupuri, cum ar fi indometacin (Indocin). [251.252] prazosin (Minipress). [25 '' 254] și metoprolol (Lopressor). [122] - [123] au suferit o o-demetilare semnificativă la metaboliții lor fenolici sau alcoolici corespunzători, care sunt conjugați în continuare. În multe medicamente care au mai multe grupări metoxi neechivalente, o grupare metoxi particulară pare adesea a fi O-demetilată selectiv sau preferențial. De exemplu, fragmentul 3.4.5-trimetoxifenil atât din mescalină [-55] cât și din trimetoprim [232] suferă o-demetilare pentru a produce predominant metaboliții 3-O-demetilați corespunzători. 4-O-demetilarea are loc, de asemenea, într-o măsură minoră pentru ambele medicamente. Metaboliții fenolici și alcoolici formați din O-demetilarea oxidativă sunt - susceptibili la conjugare, în special la glucuronidare.

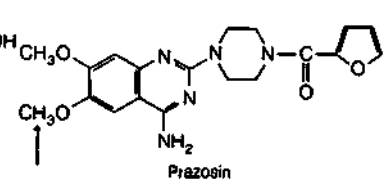
OXIDARE CU IMPLICAREA SISTEMELOR CARBON-SULF

Grupările funcționale carbon-sulf sunt susceptibile la S-dealchilare metabolică. reacții de desulfurare și S-oxidare . Primele două procese implică scindarea oxidativă a legăturii carbon-sulf. S-dealchilarea este analogă cu O- și N-dealchilare din punct de vedere mecanic (adică implică hidroxilarea *a*- carbonului) și a fost observată pentru diferite xenobiotice cu sulf. [163] ' [256] De exemplu. 6-(metiltio)purina este demetilată oxidativ la șobolani la 6-mercaptopurină. [257,2511] S-demetilarea metiluralului [259] și S-debenzilarea acidului 2-benziltio-5-trifluormetilbenzoic au fost, de asemenea, raportate. Spre deosebire de O- și N-dezalchilare. exemple de medicamente care suferă S-dealchilare la om sunt

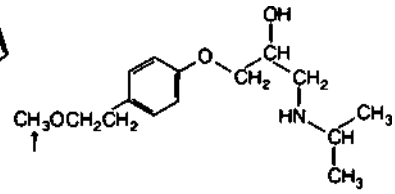




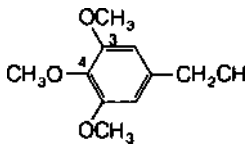
indometacina



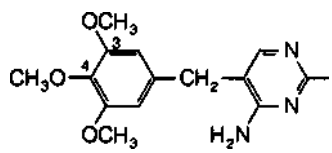
Prazosin



Metoprolol



Mescalina



Trimetoprim

limitat din cauza numărului mic de medicamente care conțin sulf și a - proceselor metabolice concurente de S-oxidare (vezi diagrama).

Conversia oxidativă a dublelor legături carbon-sulf (C = S)(thiono) în dubla legătură carbon-oxigen corespunzătoare (C=O) se numește *desulfurare.* Un exemplu de medicament binecunoscut al acestui proces metabolic este biotransformarea tiopentalului în analogul său de oxigen corespunzător pentobarbilaL [2] " 261 [O] reacție de desulfurare analogă are loc și cu fragmentul P=S prezent într-un număr de insecticide organofosfatice , cum ar fi parationul. metabolitul activ responsabil pentru activitatea anticolinesterazică a medicamentului părinte. Detaliile mecanice ale desulfurației sunt puțin înțelese, dar [se] pare că implică oxidarea microzomală a dublei legături C = S sau P = S

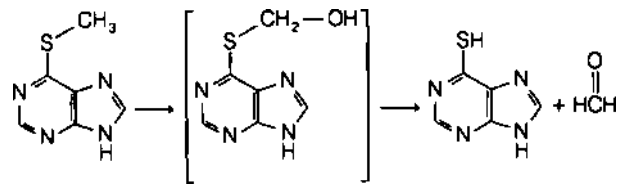
Xenobioticele organosulfuroase suferă de obicei S-oxidare pentru a produce derivați de sulfoxid. Mai mulți derivați de fenotiazină sunt metabolizați prin această cale. De exemplu, ambii atomi de sulf prezenți în tioridazină (Mellaril) [265.266] sunt susceptibili la S-oxidare. Oxidarea grupării 2-metiltio produce metabolitul sulfoxid activ mezoridazină. În mod interesant , mezoridazina este un agent antipsihotic de două ori mai puternic decât tioridazina la om și a fost introdusă în uz clinic ca Serentil. [267]

S-oxidarea constituie o cale importantă în metabolizarea antagoniștilor PL-histaminic cimetidina (Taga met) [268] și metiamidă. [269] Derivații sulfoxid corespunzători sunt principalii metaboliți urinari umani.

Medicamentele sulfoxidice și metaboliții pot fi oxidați în continuare la sulfone (-SO;-). Gruparea sulfoxid prezentă în agentul imunosupresiv oxisuran este metabolizată la un fragment sulfonă. La om, dimetilsulfoxidul (DMSO) se găsește în principal în urină ca produs oxidat dimetilsulfonă . Metaboliții sulfoxid, cum ar fi cei ai tioridazinei, sunt supuși unei oxidari suplimentare la derivații lor de sulfonă [-S02-. 265.266]

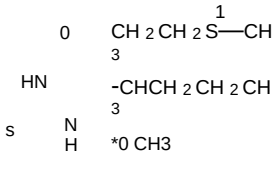
Oxidarea alcoolilor și aldehidelor

Multe procese oxidative (de exemplu, hidroxilare benzilic, alilic, aliciclic sau alifatic) generează taboliți de alcool sau carbinol me ca produși intermediari. Dacă nu sunt conjugați, acești produși alcoolici sunt oxidați în continuare la aldehide (dacă sunt alcooli primari) sau la cetone (dacă sunt alcooli secundari). Metaboliții aldehidă rezultați din oxidarea alcoolilor primari sau din dezaminarea oxidativă a aminelor alifatice primare suferă adesea o oxidare ușoară pentru a genera derivați polari de acid carboxilic." [6] Ca regulă generală, grupările alcoolice primare și funcționalitățile aldehide sunt destul de vulnerabile.

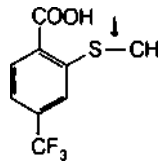


6-(Melhiltio)-purină

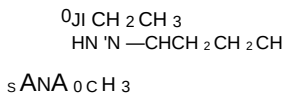
6-Meicaptopunne



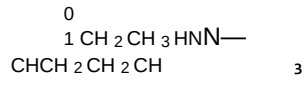
Melhilural



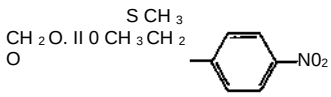
Acid 2-benzilhio-5-trifluormetilbenzoic



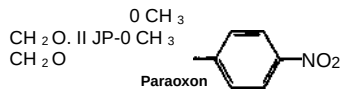
Thiopental



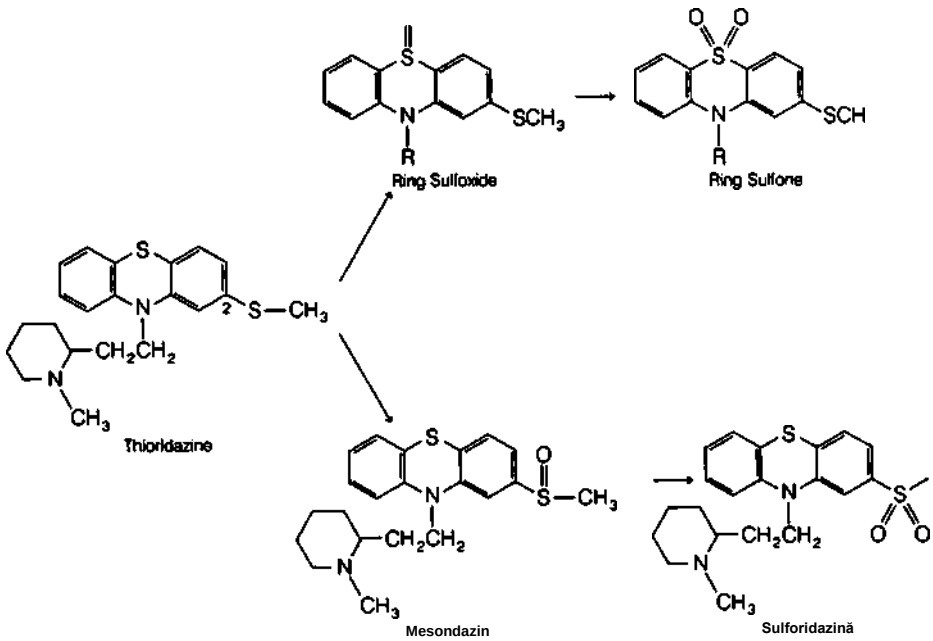
pentobarbital

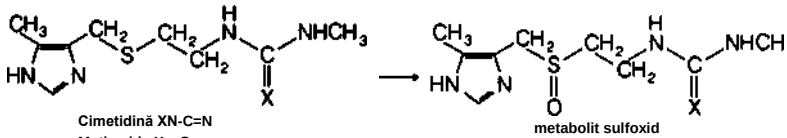


Parathion



Paraoxon





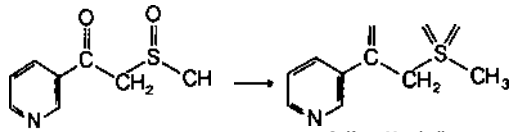
Cimetidină XN-C=N
Metiamida X » S

metabolit sulfoxid

0

CH 3 — s— CH 3 —. CAP 3 — s— CAP 3

Dimetil sulfoxid Dimetil sulfonă



Oxisoran

Sulfone Metabolite

putin la oxidare. Mai multe exemple de medicamente în care metaboliții primari ai alcoolului și metaboliții aldehidici sunt oxidați în produși de acid carboxilic sunt citate în secțiunile de mai sus.

Deși alcoolii secundari sunt susceptibili la oxidare, această reacție nu este adesea importantă deoarece reacția inversă , și anume, reducerea cetonei înapoi la alcoolul secundar, are loc destul de ușor. În plus, gruparea alcoolică secundară , fiind polară și funcționalizată, este mai probabil să fie conjugată decât fragmentul cetonă.

NAD* NADH NAD' NADH

RCH 2 OH ↕^^—RCHO —^^^ RCOOH

Pomary Aldehide Alcool acid

Bioconversia alcoolilor în aldehide și cetone este catalizată de alcool dehidrogenazele solubile prezente în ficat și în alte țesuturi. NAD' este necesar ca coenzimă, deși NADP * poate servi și ca coenzimă. Reacția catalizată de alcool dehidrogenază este reversibilă, dar deseori merge spre dreapta deoarece aldehida formată este oxidată în continuare la acid. Mai multe aldehide dehidrogenase . inclusiv aldehid oxidaza și xantinoxidaza, efectuează oxidarea aldehidelor la acizii corespunzători lor." [6] ' ! "-™

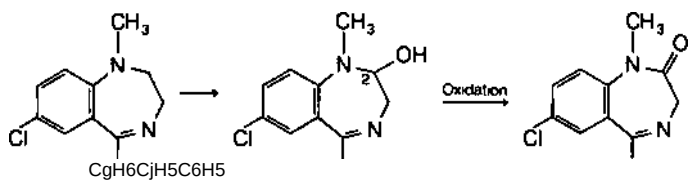
Metabolizarea aminelor ciclice la metaboliții lor lactam a fost observată pentru diferite medicamente (de exemplu, nicotină, fenmet razină și metilfenidat). Se pare că dehidrogenaza și oxidazele solubile sau microzomale sunt implicate în oxidarea grupării carbinol a carbinolaminei intermediare la un fragment carbonil. [273] De exemplu, în metabolizarea medazepamului în diazepam, intermediarul carbinolamina (2-hidroxiniedazepam) suferă oxidarea grupării sale 2-hidroxi la un fragment carbonil. O dehidrogenază microzomală realizează această oxidare. [274]

Alte căi de Btotransformare oxidativă

Pe lângă multele biotransformări oxidative discutate mai sus, apar și reacții de aromatizare oxidativă sau dehidrogenare și dehalogenare oxidativă. Aromatizarea metabolică a fost raportată pentru norgestrel. Aromatizarea sau dehidrogenarea inelului A prezent în acest steroid conduce la produsul fenolic corespunzător l7o-etinil-18-homoestradiol ca metabolit minor la femei . [275] La șoareci, inelul terpenic al J'-THC sau 4'- [6] -THC suferă aromatizare pentru a da canabinol. [276] - [277]

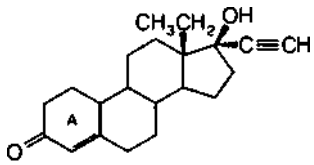
Multe medicamente care conțin halogen și xenobiotice sunt tabolizate prin dehalogenarea oxidativă. De exemplu, halotanul agentului anestezic volatil este metabolizat în principal în acid trifluoracetic la om. [278] - [279] S-a postulat că acest metabolit provine din hidroxilarea halotanului mediată de citocromul P-450 pentru a forma un intermediar carbinol inițial care elimină spontan bromura de hidrogen (dezhalogenare) pentru a produce clorură de trifluoracetil. Această din urmă clorură de acil este reactivă chimic și reacționează rapid cu apa pentru a forma acid trifluoracetic. Alternativ, poate acila nucleofilii tisulari. Într-adevăr, studiile in vitro indică faptul că halotanul este metabolizat într-un intermediar reactiv (presumabil clorură de trifluoracetil), care se leagă covalent de proteinele microzomale hepatice. [280] - [281] Cloroformul pare să fie, de asemenea, metabolizat oxidativ printr-o cale de dehalogenare similară pentru a produce fosgenul din specia reactivă chimic. Fosgenul poate fi responsabil pentru orașul hepato- și nefrotoxic asociat cu cloroformul. [282]

Un ultim exemplu de dehalogenare oxidativă se referă la antibioticul cloramfenicol. Studiile in vitro au arătat că porțiunea de dicloroacetamidă a moleculei suferă declorurare oxidativă pentru a produce un intermediar de clorură de oxamil reactiv chimic, care poate reacționa cu apa pentru a forma

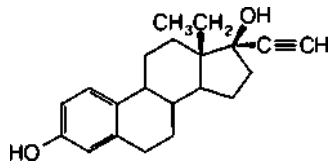


CgH6CjH5C6H5

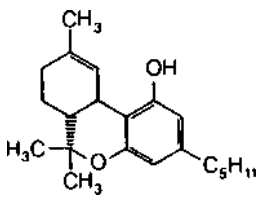
Medazepam 2-Hidroximedazepam Diazepam



Norgestrel

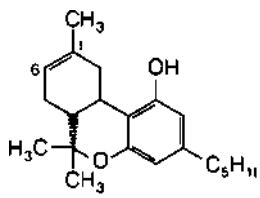


17a -etinil-18-homoestradiol

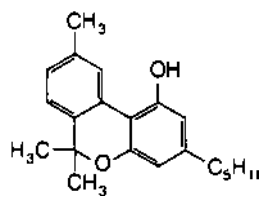


A'-THC

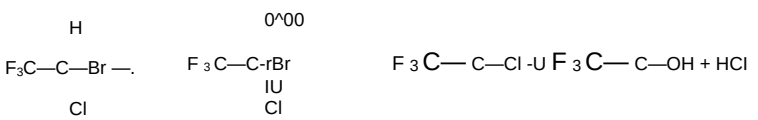
sa
u



i'ATHC



canabinol



Chloroform

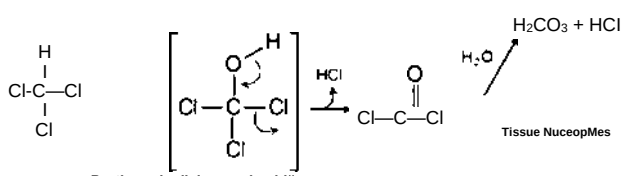
Halothane

Carbinol Intermediate

Legarea covalentă a fosgenului

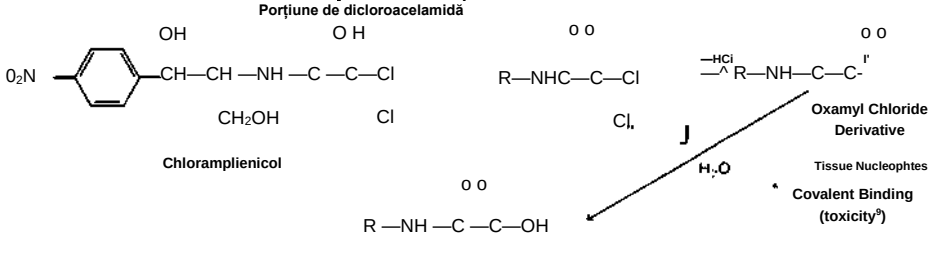
Trifluoroacetyl Chloride

Tnfluoroacetic Acid



Porțiune de dicloroacelamidă

Tissue NuceopMes



Chloramplienicol

Oxamyl Chloride Derivative

Tissue Nucleophtes

Covalent Binding (toxicity[9])

Derivat de acid oxamic

metabolitul corespunzător al acidului oxaniic sau poate acila proteinele microzomale. [2] "'■ [IM] Astfel, se pare că în mai multe situații. dehalogenarea oxidativă poate duce la formarea intermediarilor halogenuri de acil toxice și reactive.

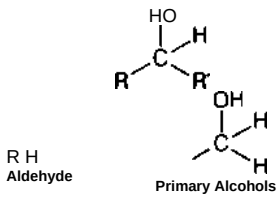
REACȚII REDUCTIVE

Procesele reductive joacă un rol important în metabolizarea multor compuși care conțin grupări carbonil, nitro și azo. Bioreducerea compușilor carbonilici generează derivați de alcool." [6.285], în timp ce nitro și azo reducerile duc la derivați amino. [286] Hidroxil și radicalii amino ai metaboliților sunt mult mai susceptibili la conjugare decât grupările funcționale ale compușilor părinte. Prin urmare, procesele reductive, ca atare, facilitează eliminarea medicamentelor .

Căile reducătoare care sunt întâlnite mai rar în metabolismul medicamentelor includ reducerea iV-oxizilor la aminele terțiare corespunzătoare și reducerea sulfoxizilor la sulfuri. Apar, de asemenea , scindarea reductivă a legăturilor disulfură și reducerea legăturilor duble carbon-carbon, dar constituie doar căi minore în metabolismul medicamentelor.

Reducerea aldehidelor și a cetonelor carbonili

Partea carbonil, în special gruparea cetonă, este întâlnită frecvent în multe medicamente. În plus, metaboliții care conțin funcționalități cetonă și aldehidă apar adesea din dezaminarea oxidativă a xenobioticelor (de exemplu proprano lol, clorfeniramină, amfetamina). Datorită ușurinței lor de oxidare, aldehidele sunt metabolizate în principal în acizi carboxilici. Ocazional, aldehidele sunt reduse la alcooli primari . Cetonele, cu toate acestea, sunt în general rezistente la oxidare și sunt reduse în principal la alcooli secundari. Taboliții de alcool care rezultă din reducerea compușilor carbonilici sunt supuși în general conjugări ulterioare (de exemplu, glucuronidare).



R H
Aldehyde

Primary Alcohols

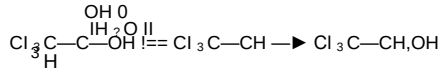
Alcoolii secundari
(produse stereoizomerice posibile)

Ketone

Diverse enzime solubile, numite *aldo-keta reductaze.* poate elimina bioreducerea aldehidelor și cetonelor. [116.287] Se găsesc în ficat și în alte țesuturi (de exemplu rinichi). Ca o clasă generală, aceste enzime solubile au proprietăți fiziologice similare și specificități largi de substrat și necesită NADPH ca cofactor. Enzimele oxidoreductazei care pot elimina atât reacțiile de oxidare, cât și de reducere pot reduce, de asemenea, aldehidele și cetonele. [287] De exemplu, importanta alcool dehidrogenază hepatică este o oxido reductază dependentă de NAD* care oxidează etanolul și alți alcooli alifatici la aldehide și cetone. În prezența NADH sau

NADPH. cu toate acestea, același sistem enzimatic poate reduce derivații de carbonil la alcoolii corespunzători lor." [6]

Puține aldehide sunt supuse bioreducției din cauza ușurinței relative de oxidare a aldehidelor la acizi carboxilici. Totuși, un exemplu citat frecvent de medicament aldehidă părinte care suferă o reducere enzimatică extinsă este hidratul de cloral sedativ-hipnotic. Bioreducerea acestei aldehide hidratate produce tricloroetanol ca metabolit major la om. [288] Interesant, acest metabolit al alcoolului este activ farmacologic. Glucuronidarea ulterioară a alcoolului duce la un produs conjugat inactiv care este ușor eliminat prin urină.



Hidrat de cloral Cloral Tricloroetanol

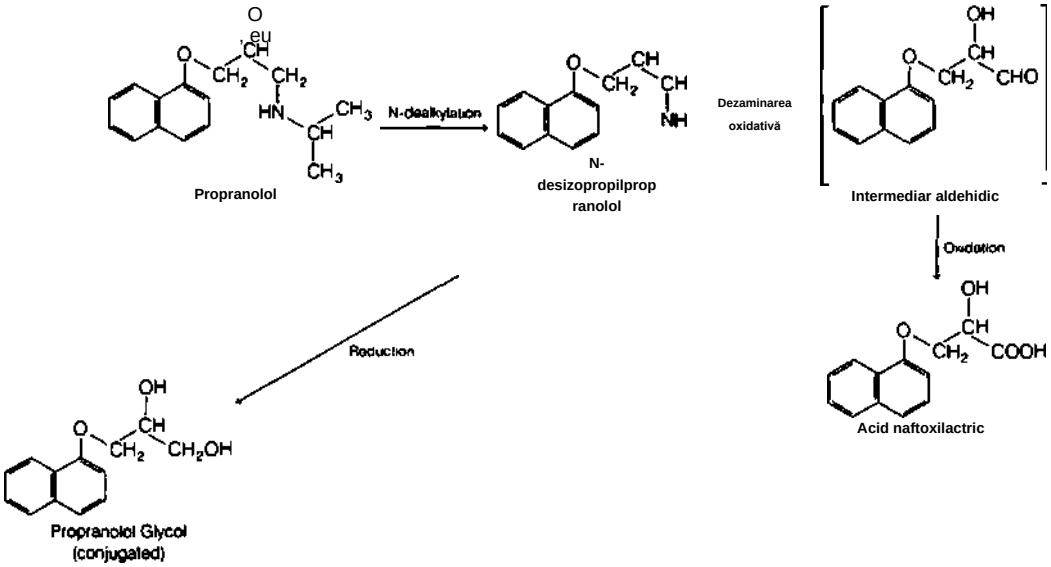
Metaboliții aldehidici care rezultă din dezaminarea oxidativă a medicamentelor suferă de asemenea o reducere într-o măsură minoră. De exemplu, la om, blocantul ^-adrenergic propranolol este transformat într-o aldehidă intermediară prin N-dealchilare și dezaminare oxidativă. Deși aldehida este oxidată în primul rând la acidul carboxilic corespunzător (acid naftoxi lactic), o mică fracțiune este, de asemenea, redusă la derivatul de alcool (propranolol glicol). [289]

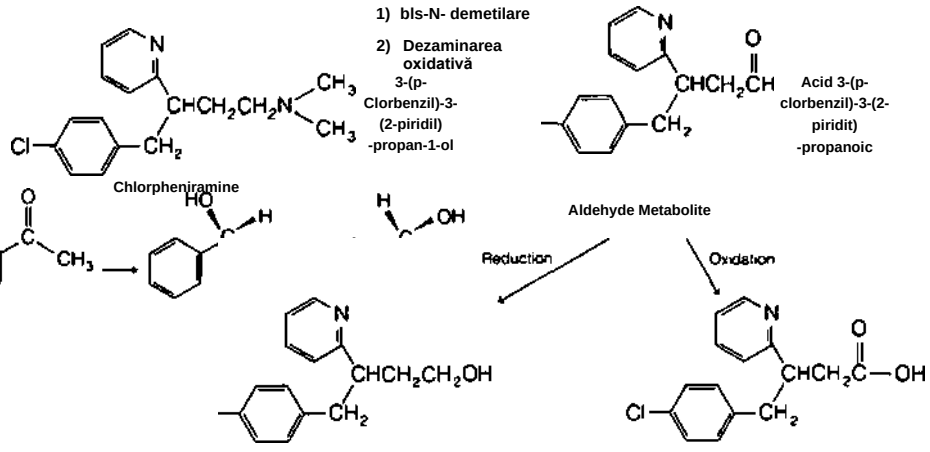
Doi metaboliți urinari polari majori ai clorfeniraminei, antagonist al histaminei Hi, au fost identificați la câini ca produse de alcool și acid carboxilic (conjugați) . respectiv, prin reducerea și oxidarea unui metabolit aldehidă. Precursorul aldehidei provine din bis-N-dcmetilarea și dezaminarea oxidativă a minei de clorfenira. [29 ▪ 1]

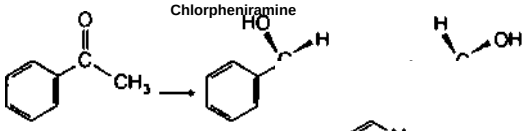
Bioreducerea cetonelor duce adesea la crearea unui centru asimetric și. astfel, doi alcooli stereoizomeri posibili." [6.291] De exemplu, reducerea acetofenonei cu o reductază solubilă de rinichi de iepure duce la alcoolii enantiomeri ($)(-)- și (/?)(+)-mctilfenilcarbinol. cu izomerul ($)(-) predominând (3:2 [)] . denumită *stereoselectivitate a produsului* în metabolismul medicamentelor [291] Din punct de vedere mecanic, reducerea cetonelor implică un transfer de „hidrură" de la fragmentul *de nicotinamidă* redus al cofactorului NADPH sau NADH la atomul de carbon carbonil al cetonei. [b] - [291] În consecință, nu este surprinzător să găsim multe rapoarte de cetone xenobiotice care sunt reduse preferă în mod inițial unui stereoizomer predominant. Adesea, reducerea cetonelor produce metaboliți alcoolici care sunt activi farmacologic.

Deși multe medicamente care conțin cetone suferă o reducere semnificativă, doar câteva exemple selectate sunt prezentate în detaliu aici. Xenobioticele care nu sunt discutate în text au fost tabulate structural în Figura 4-10. Grupul ceto în curs de reducere este desemnat cu o săgeată.

Cetonele lipsite de centri asimetrici în moleculele lor, cum ar fi acetofenona sau acetohexaniidc hipoglicemiant oral. de obicei dau naștere la un singur enantiomer la reducere. La om, acetohexamidc este metabolizat rapid în ficat pentru a da în principal (5)(-)-hidroxihexamidă. [29,1, 294] Acest metabolit este un agent hipoglicemiant la fel de activ ca și compusul său de bază și este eliminat prin


Propranolol
N-dealkylation
N-desizopropilpropranolol
Dezaminarea oxidativă
Intermediar aldehidic
Oxidation
Acid naftoxilactric
Reduction
Propranolol Glycol (conjugated)


1) bis-N- demetilare
2) Dezaminarea oxidativă
3-(p-Clorbenzil)-3-(2-piridil)-propan-1-ol
Chlorpheniramine
Acid 3-(p-clorbenzil)-3-(2-piridit)-propanoic
Aldehyde Metabolite
Reduction
Oxidation


Acetophenone
S(-)-Meihil Fenil fl(+)-Metil Fenil Carbinol (75%) Carbinol (25%)

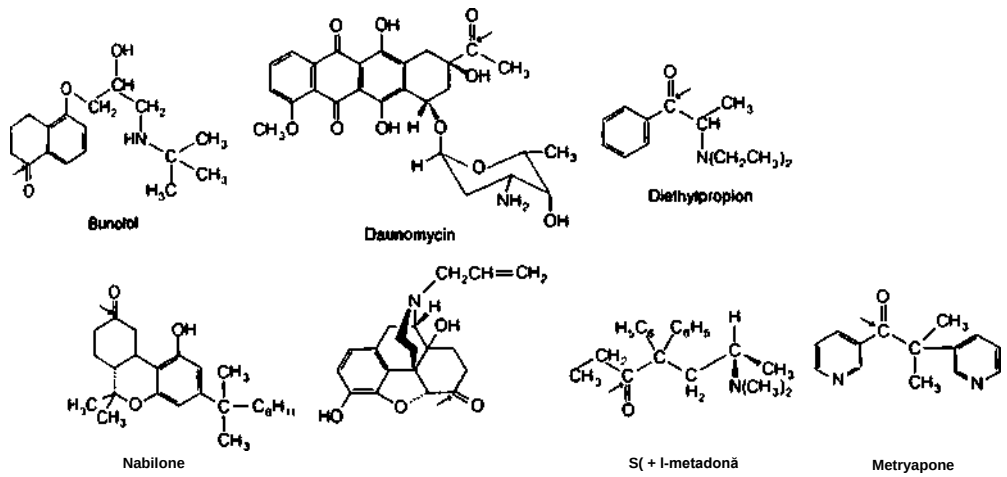


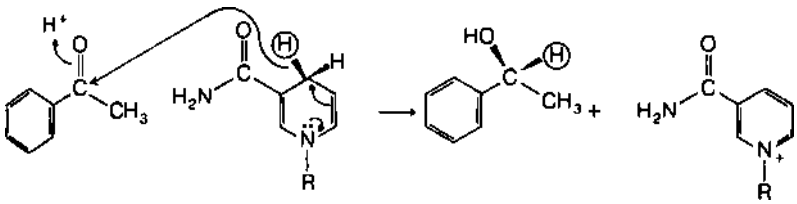
Figura 4-10 ■ Exemple suplimentare de xenobiotice care suferă o reducere extinsă a cetonelor, neacoperite în text. ***Săgeata*** **indică grupul ceto în curs de reducere.**

rinichi.'** Acetohexantida de obicei nu este recomandată la pacienții diabetici cu insuficiență renală, din cauza posibilei acumulări a metabolitului său activ, hidroxihexamidă.

Când cetonele chirale sunt reduse, ele produc doi alcooli diastereomerici sau epimerici posibili. De exemplu, enantiomerul (SII+) al warfarinei anticoagulant oral suferă o reducere extinsă a grupării sale ceto a lanțului lateral pentru a genera alcoolul *(RS)(+*) ca metabolit plasmatic major la om. [56] - [296] S-au format și cantități mici de *(RR)(* +) diastereomer . În contrast, enantiomerul (S)(-) suferă o reducere mică a cetonelor și este în primul rând 7-hidroxilat (adică hidroxilare aromatică) la om.

Reducerea funcționalității 6-ceto în antagonistul narcotic naltrexonă poate duce fie la metaboliți epimerici 6o- nr 6^-hidroxi, în funcție de specia animală. [297] ™ La oameni și iepuri, bioreducerea naltrexonei este foarte stereoselectivă și generează numai 6^-naltrexol, în timp ce la pui, reducerea produce doar 6cr-naltrexol. [297] -- [w] | [n] maimuțe și cobai, totuși, se formează ambii alcooli epimerici (predominant 6)3-nal-trexol). [300] ™ Aparent, la ultimele două specii, reducerea naltrexonei la 6a- și 6^-alcooli epimerici este realizată de două reductaze distinct diferite găsite în ficat. [299, 01]

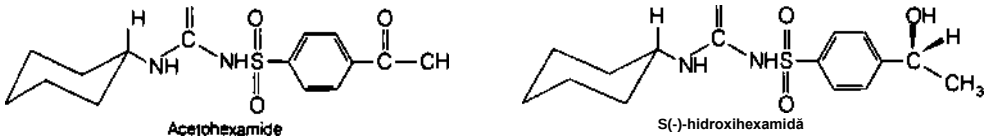
Reducerea oxisuranului pare să nu fie o cale importantă prin care medicamentul părinte își mediază efectele imunosupresive. Studiile indică faptul că oxisuranul are cele mai mari efecte imunosupresoare la acele specii care formează alcool ca produse metabolice majore (de exemplu, om, șobolan)? [02, 306] La speciile la care reducerea este o cale minoră (de exemplu, câine), oxisuranul prezintă o activitate imunosupresoare mică .' [M, MI] Aceste constatări indică faptul că alcoolii oxisuran (oxisuranoli) sunt activi din punct de vedere farmacologic și contribuie substanțial la efectul imunosupresor global al

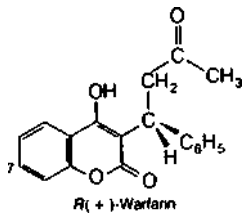


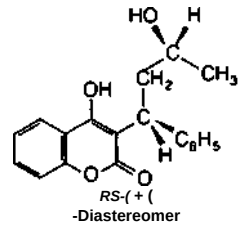
Partea redusă de nicotamidă cu acetofenonă a NADPH sau NADH

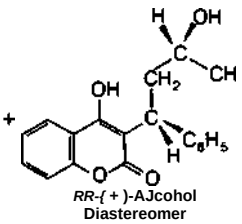
S(-)-metil fenil carbinol

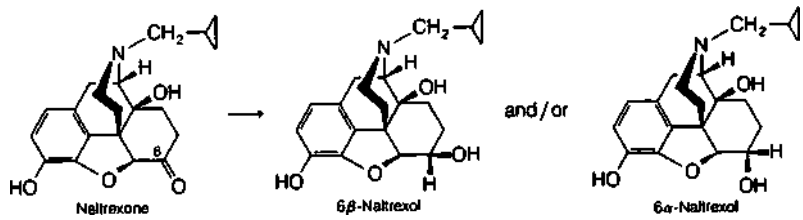
Porțiune de nicotamidă oxidată din NADP „sau NAD"



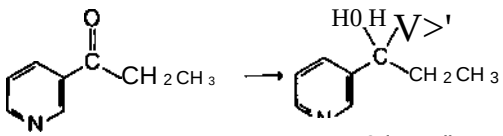






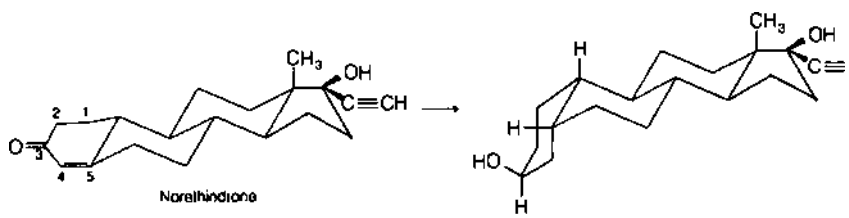


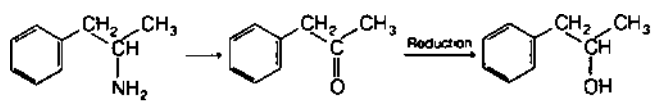
medicament părinte. Gruparea sulfoxidului din oxisuran este chirală, în virtutea perechii singure de electroni pe sulf. Prin urmare, reducerea oxisuranului conduce la alcooli diastereomerici.

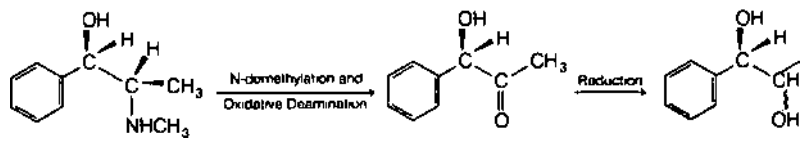


Reducerea cetonelor cr./3-nesaturate are ca rezultat reducerea nu numai a grupării cetonice, ci și a legăturii duble carbon-carbon. Medicamentele steroidice se încadrează adesea în această clasă, inclusiv noretindrona. un progestativ sintetic a găsit multe combinații de medicamente contraceptive orale. La femei, principalul metabolit plasmatic și urinar al noretindronei este derivatul 3^,5/3-tetrahidro. [307]

Cetonele rezultate din procesele metabolice de dezaminare oxidativă sunt, de asemenea, susceptibile de reducere. De exemplu, preparatele microzomale din ficat de iepure metabolizează amfetamina în fenilacetonă, care este redusă ulterior la 1-







(- l-Efedrină

1-hidroxi-1-fenil-
piopan-2-ona

1-Fenil-1,2-propandiol
(ca conjugat glucuronid)

fenil-2-propanol. ' [08] La om, un metabolit urinar minor al (-)-efedrinei a fost identificat ca fiind derivatul diol format din cetoreducerea produsului dezaminat oxidativ l-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona. [109]

Reducerea compușilor nitro și azoici

Reducerea xenobioticelor nitro și azo aromatice conduce la metaboliți aromatici ai aminei primare. [286] Compușii nitro aromatici sunt reduși inițial la intermediarii nitrozo și hidroxil amine, așa cum se arată în următoarea secvență metabolică:

Ar-N^ —.Ar—N=O . Ar -NHOH . Ar — $_{NH20}$

Nitro Nitrozo Hidroxilamină Amină

Cu toate acestea, se crede că azo-reducerea are loc printr-un intermediar hidrazo (-NH-NH-) care ulterior este scindat reductiv pentru a produce aminele aromatice corespunzătoare: Ar—N=N—AT —► Ar—NH—NH—Ar* —►

Azo Hydrazo

Ar-NH2 + H2N - AT

Amine

Bioreducerea compușilor nitro este realizată de nitro reductaze microzomale și solubile dependente de NADPH prezente în ficat. Un sistem de reductază microzomală hepatică multicomponentă care necesită NADPH pare să fie responsabil pentru reducerea azoică? [10] -'' [2] În plus, reductazele bacteriene prezente în intestin pot reduce compușii nitro și azo, în special cei care sunt absorbiți prost sau excretați în principal în bilă? [1] '- [514]

Diverse medicamente nitro aromatice suferă o reducere enzimatică la aminele aromatice corespunzătoare. De exemplu, derivații de 7-nitro benzodiazepină clonazepam și nitraze pam sunt metabolizați extensiv la metaboliții lor 7-amino respectivi la om. [5] - [316] Thc, relaxantul mușchilor scheletici, dantrolenul (Dantrium) suferă, de asemenea, o reducere la aminodantrolen la om. [117] ' [118]

Pentru unele nitro xenobiotice. biorcducția pare a fi o cale metabolică minoră in vivo, din cauza reacțiilor oxidative și conjugative concurente. În condiții de incubație artificială anaerobic in vitro, totuși, aceleași nitro xenobiotice sunt reduse enzimatic rapid. De exemplu, majoritatea metaboliților urinari ai metronidazolului găsiți la oameni sunt fie produși de oxidare, fie de conjugare. Metaboliți redusi ai metronidazolului nu au fost detectați . [119] Cu toate acestea, atunci când este incubat anaerob cu preparate din ficat de cobai, metronidazolul suferă o nitro-reducere considerabilă. [120]

Reductaza bacteriană prezentă în intestin tinde, de asemenea, să complice interpretările in vivo ale nitro-reducerii. De exemplu, la șobolani, antibioticul cloramfenicol nu este redus in vivo de ficat, ci este excretat în bilă și, ulterior, redus de Hora intestinală pentru a forma metabolitul amino? [21] - [122]

OH 0

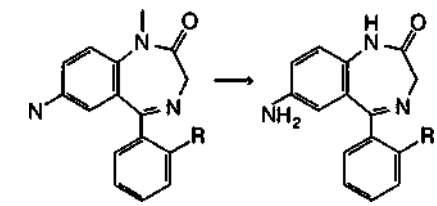
CH — CHNH — CCHClj

CH ? OH

Chlcwarrphmicnl

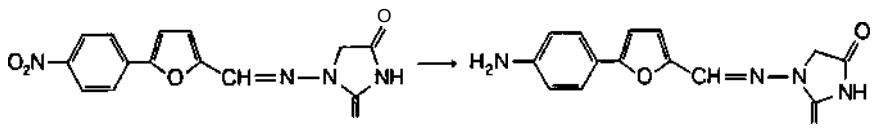
Metronidazole

Reducerea enzimatică a compușilor azoici este cel mai bine exemplificată prin conversia sulfamidochrysoidinei (Prontosil) în metabolitul activ sulfanilamidă din ficat? [21] Această reacție are o semnificație istorică, deoarece a condus la descoperirea sulfanilamidei ca antibiotic și, în cele din urmă, la dezvoltarea multora dintre medicamentele terapeutice sulfonamide. Reductazele bacteriene prezente în intestin joacă un rol semnificativ în reducerea xenobioticelor azo, în special a celor care sunt absorbite slab. [111 ' 1,4] În consecință, cei doi coloranți azoici tartrazina [124 ' 125] și amarantul [126] au o absorbție orală slabă din cauza numeroaselor grupări de acid sulfonic polar și ionizat prezente în structurile lor. Prin urmare, acești doi compuși azoici sunt metabolizați în principal de -reductazele bacteriene prezente în intestin. Importanța reducerii intestinale este dezvăluită în continuare în metabolismul sulfasala zinei (fosta salicilazosulfapiridină. Azulfidine), un medicament utilizat în tratamentul colitei ulcerative. Medicamentul este ab-



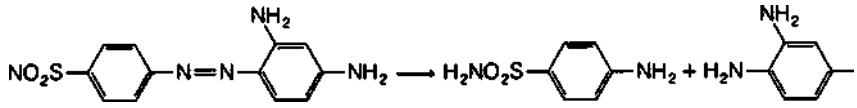
ClonazBpam. R = Cl
Nitrazepam. R - H

7-Amlno metabolit

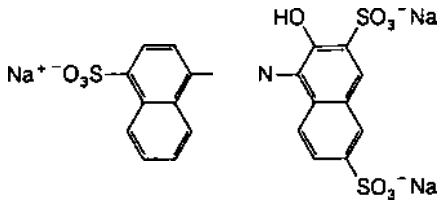


Dantrolene

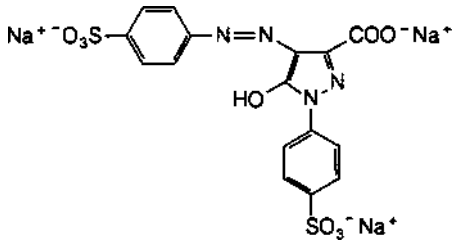
Aminodantrolen



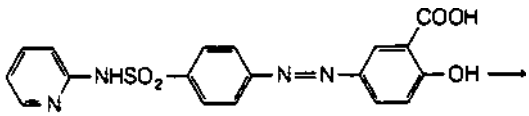
Sutfamidochrysoidine (Prontosil) **sulfanilamida** **12,4-triaminobenzen**



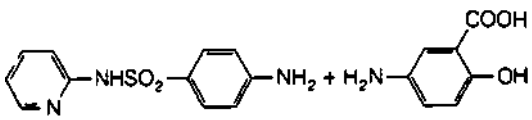
Tartrazina



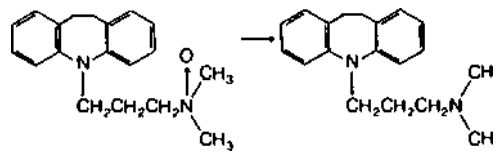
Nemuritoar e



Sulfasalazine



Sulfapyridine **5-Aminosalicylic Acid**



Imipramirw *N-Oxsie* **imiprami nă**

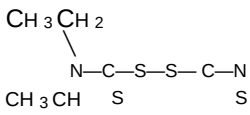
absorbit slab şi suferă clivaj reductiv al legăturii azoice pentru a produce sulfapiridină şi acid 5-aminosalicilic. [327 , 33] *Reacţia are loc în principal în colon şi este realizată în principal de bacteriile intestinale. Studiile la şobolani fără germeni, lipsiţi de floră intestinală, au demonstrat că sulfasalazina nu este redusă într-o măsură apreciabilă. [339]

Redacţii diverse

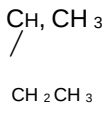
Apar şi câteva reacţii reductive minore. Reducerea A/-oxizilor la amina terţiară corespunzătoare are loc într-o oarecare măsură. Această cale reductivă este de interes deoarece mai multe amine teniare sunt oxidate pentru a forma metaboliţi W-oxid polari şi solubili în apă. Dacă se produce reducerea metaboliţilor W-oxid într-o măsură semnificativă, eliminarea medicamentului a aminei terţiare părinte este împiedicată. Reducerea W-Oxidului este adesea măsurată prin administrarea in vitro a W-oxidului sintetic pur.

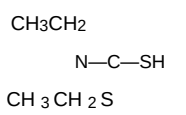
sau in vivo şi apoi încercarea de a detecta formarea aminei terţiare. De exemplu, imipramină W-oxid suferă o reducere a preparatelor din ficat de şobolan. [330]

Reducerea grupărilor funcţionale care conţin sulf, cum ar fi fragmentele disulfură şi sulfoxid, constituie, de asemenea, o cale reductivă minoră. Scindarea reductivă a legăturii disulfurice din disulflram (Antabuse) dă acid A/,A/-dietilditiocarbamic (liber sau glucuronizat) ca metabolit major la om . [331] - [333] Deşi funcţionalităţile sulfoxidului sunt oxidate în principal la sulfone (-SO 2 -), ele suferă uneori reducerea la sulflde. Importanţa acestei căi reductive este observată în metabolismul agentului antiinflamator sulindac (Clinoril). Studiile la oameni arată că sulindacul suferă o reducere la o sulfură activă care este responsabilă pentru efectul antiinflamator general al medicamentului părinte. [333] -334 s u]indac sau metabolitul său sulfon prezintă o activitate antiinflamatoare mică. Un alt exemplu de sulfură pentru-

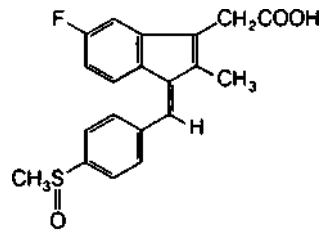


Disulfiram

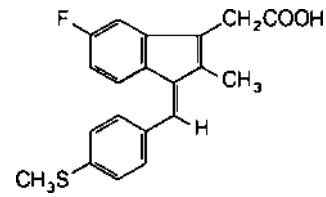




Acid NN-dietitlocarbamic



Sulindac



Sulindac Sulfide
metabolit

maţia implică reducerea DMSO la sulfură de dimetil. La oameni. DMSO este metabolizat într-o mică măsură prin această cale. Mirosul neplăcut caracteristic al sulfidei de dimetil este evident pe respiraţia pacienţilor care folosesc acest agent. [33, 5]

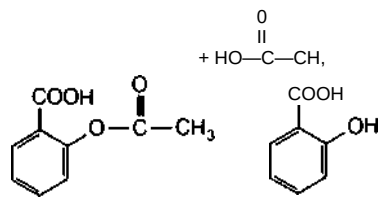
Dimetil Sulfoxid — Dimetil sulfurat

REACŢII HIDROLITICE

Hidroliza esterilor şi amidelor

Metabolizarea legăturilor esterice şi amide în multe medicamente este catalizată de enzimele hidrolitice prezente în diferite ţesuturi şi în plasmă. Produşii metabolici formaţi (acizi carboxilici, alcooli, fenoli şi amine) sunt în general polari şi din punct de vedere funcţional mai susceptibili la conjugare şi excreţie decât medicamentele estere sau amidice părinte. Enzimele care efectuează hidroliza esterului includ mai multe esteraze nespecifice găsite în ficat, rinichi şi intestin, precum şi pseudocolinesterazele prezente în plasmă. [336,337] Hidroliza amidei pare a fi mediată de amidaze microzomale hepatice, ester aze. şi deacilaze. [337]

Hidroliza este o cale majoră de biotransformare pentru medicamentele care conţin o funcţionalitate ester. Acest lucru se datorează uşurinţei relative de hidrolizare a legăturii esterice. Un exemplu clasic de hidroliză a esterului este conversia metabolică a aspirinei (acid acetilsalicilic) în acid salicilic. [338] Dintre cele două fragmente esterice prezente în cocaină, se pare că, în general, gruparea metil este hidrolizată preferenţial pentru a produce ben zoilecgonină ca principal metabolit urinar uman. [339] The hidroliza cocainei în metil ecgonină are loc însă şi în plasmă şi. într-o măsură minoră, sânge. [340,341] Fenidatul de metil (Ritalin) este biotransformat rapid prin hidroliză pentru a produce acid ritalinic ca principal metabolit urinar la om . [343] Adesea, hidroliza esterică a medicamentului părinte duce la metaboliţi activi farmacologic. De exemplu, hidroliza difenoxilatului la om duce la acid difenoxilic (difenoxină), care este. aparent. Un agent antidiareic de 5 ori mai puternic decât esterul părinte. [343] Metabolismul rapid al clofibratului (Atromid-S) produce acid p-clorofenoxiizobutiric (CP1B) ca principal metabolit plasmatic la om . [344] Studiile la şobolani indică faptul că acidul liber CPIB este responsabil pentru efectul hipolipidemic al clofibratului. [345]

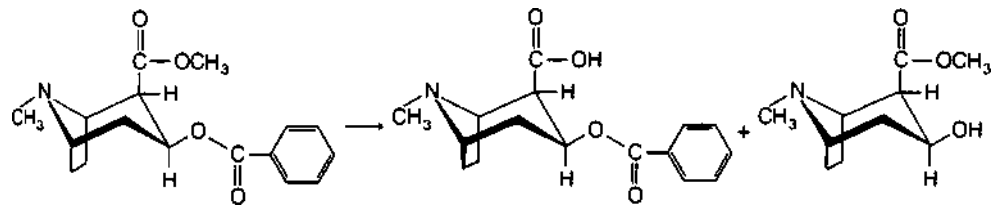


Aspirin
(Acetylsalicylic acid)

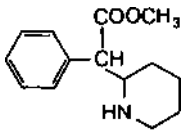
Salicylic Aad

Acid acetic

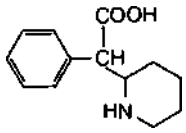
Multe medicamente părinte au fost modificate chimic sau derivate pentru a genera aşa-numitele promedicamente pentru a depăşi anumite proprietăţi nedorite (de exemplu, gust amar, absorbţie slabă, solubilitate slabă, iritaţie la locul injectării). Raţiunea din spatele conceptului de prodnig a fost de a dezvolta un agent care, odată în interiorul sistemului biologic, ar fi biotransformat în medicamentul părinte activ. [8] Prezenţa esterazelor în multe ţesuturi şi plasmă face ca derivaţii de ester să fie candidaţi logici, deoarece hidroliza ar face ca esterul să revină la compusul de bază. În consecinţă, antibiotice precum cloramfenicolul şi clindamicina au fost derivatizate ca esteri palmitati pentru a minimiza gustul lor amar şi pentru a le îmbunătăţi palatabilitatea în suspensiile lichide pediatrice . [346, 347] După administrare orală, esterazele intestinale



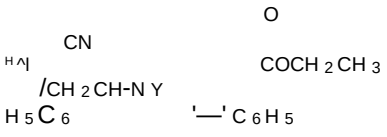
Cocaină — Benzoilecgonină — Melhylecgonina



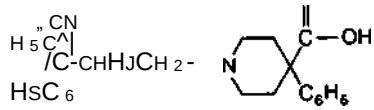
Methylphenidate



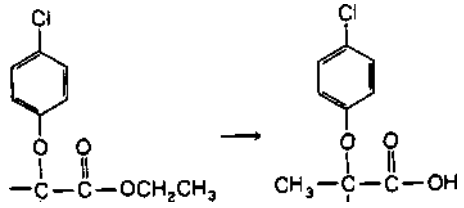
Ritalinic Acid



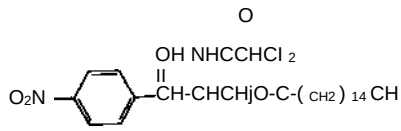
Difenoxilat



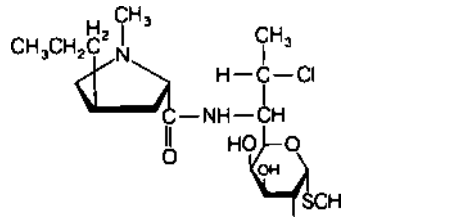
Diphenoxylic Acid
(Difenoxin)



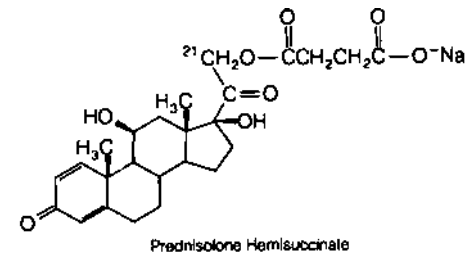
Clofibrate p-Chlorophenoxyisobutyric Acid



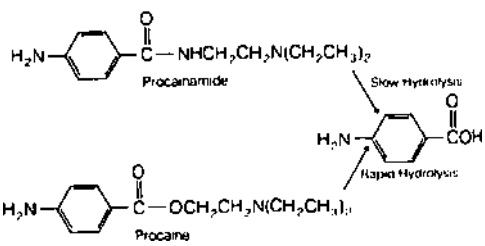
Palmitat de cloramfenicol



Clindamycin Palmitate



Prednisolone Hemisuccinate
Sodium Salt

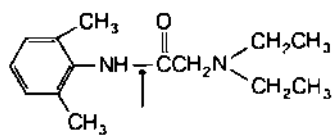


iar lipazele hidrolizează esterii palmitatilor la antibiotice libere . Pentru a îmbunătăți absorbția orală slabă a carbenicilinei, a fost formulat un ester indanil lipofil (Geocilină).' [4] " Odată absorbit oral, esterul este hidrolizat rapid la medicamentul de bază. Un ultim exemplu implică derivatizarea - nizolonului pred la sarea sa de sodiu hemisuccinat C-21. Această apă- derivatul solubil este extrem de util pentru administrarea parenterală și este metabolizat la medicamentul steroid părinte prin esterazele plasmatice și tisulare? [49]

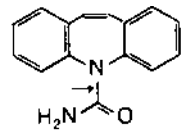
Amidele sunt hidrolizate lent în comparație cu esterii? [37] În consecință, hidroliza legăturii amidice a procainamidei este relativ lentă în comparație cu hidroliza legăturii esterice în procaină? [3] *- „" Medicamentele în care s-a raportat că a avut loc scindarea amidei, într-o oarecare măsură, includ lidocaina? [31] carbamazepină, [87] indometacină? [31] - [233] și prazosin (Mini-press)? [33] - [34] Legăturile amidice prezente în barbiturice (de exemplu, hexobarbital) [333,353] precum și în hidantoine (de exemplu, 5-fenil-hidantoină) [334] - [333] și succinimide (fensuximidă) [334] - [333] sunt de asemenea susceptibile la hidroliză.

Reacții hidrolitice diverse

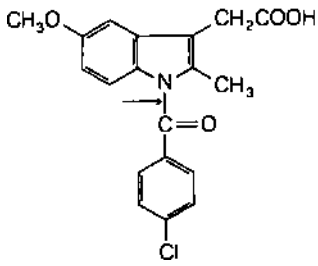
Hidroliza medicamentelor peptidice umane recombinante și a hormonilor la aminoacizii N- sau C-terminali de către carboxi- și



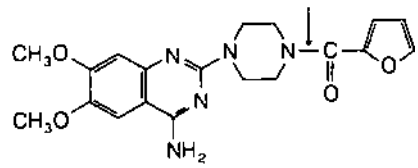
Lidocaine



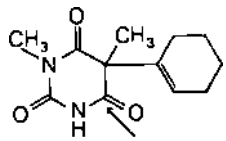
Carbamazepine



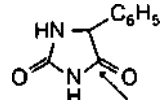
indometacina



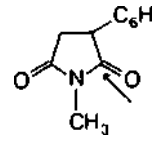
Prazosin



Hexobarbital



5-fenilhidanoină



Fensuximidă

aminopeptidazele și proteazele din sânge și alte țesuturi este o reacție hidrolitică bine-cunoscută? [36 - 357] Exemple de peptide sau hormoni proteici supuși hidrolizei includ insulina umană, hormonul de creștere (GH). prolactină, hormon paratiroidian (PTH). și factorul natriuretic atrial (ANF)? [5] "

În plus față de hidroliza amidelor și esterilor, scindarea hidrolitică a altor ntoieți are loc într-o măsură minoră în metabolismul medicamentelor." inclusiv hidroliza esterilor fosfati (de exemplu, dietilstilbestml difosfat), sulfonilureelor, glicozidelor cardiace, esterilor carbamat și compușilor organofosfați . Conjugații de glucuronidă și sulfat pot suferi, de asemenea, scindare hidrolitică de către enzimele /^-glucuronidază și sul fatază. Aceste reacții hidrolitice sunt discutate în secțiunea următoare. În cele din urmă, hidratarea sau scindarea hidrolitică a epoxizilor și arenoxizilor de către epoxid hidrază este considerată o reacție hidrolitică.

FAZA II SAU REACȚII DE CONJUGARE

Reacțiile de fază I sau de funcționalizare nu produc întotdeauna metaboliți hidrofili sau inactivi farmacologic. Totuși, diferitele reacții de fază II sau de conjugare pot transforma acești metaboliți în produși mai polari și solubili în apă. Multe enzime conjugative realizează acest obiectiv prin at

ataşarea moleculelor endogene mici, polare şi ionizabile, cum ar fi acidul glucuronic, sulfatul, glicina şi glutamina, la metabolitul de fază I sau la xcnohiotic părinte. Produşii conjugaţi rezultaţi sunt relativ solubili în apă şi uşor excretabili. În plus, ele sunt în general active din punct de vedere biologic şi netoxice. Alte reacţii de fază II, cum ar fi metilarea şi acetilarea, nu cresc în general solubilitatea în apă, dar servesc în principal la terminarea sau atenuarea activităţii farmacologice. Rolul GSH este de a se combina cu compuşi reactivi chimic pentru a preveni deteriorarea biomacromolculcilor importante. precum ADN-ul. ARN. şi proteine . Astfel, reacţiile de fază II pot fi considerate căi cu adevărat detoxifiante în metabolismul medicamentelor, cu câteva excepţii.

O trăsătură distinctivă a majorităţii reacţiilor de fază II este că gruparea de conjugare (acid glucuronic, sulfat, metil şi acetil) este activată iniţial sub forma unei coenzime înainte de transferul sau ataşarea grupării la substratul de acceptare de către enzima transferază adecvată. În alte cazuri, cum ar fi conjugarea cu glicină şi glutamină, substratul este activat iniţial. Mulţi compuşi endogeni, cum ar fi biliru bin. steroizii, catecolaminele şi histamina, de asemenea, suferă reacţii de conjugare şi folosesc aceleaşi coenzime, deşi par a fi mediate de enzime transferaze mai specifice . Căile conjugative de faza II discutate le includ pe cele enumerate mai sus în acest capitol. Deşi există şi alte căi de conjugare (de exemplu, conjugarea cu glicozide,

fat și alți aminoacizi și conversia cianurilor în tiocianat), acestea au o importanță minoră în metabolizarea medicamentelor și nu sunt tratate în acest capitol.

Glucuronic Adaugă Conjugare

Glucuronidarea este cea mai comună cale de conjugație în metabolismul medicamentelor din mai multe motive: *(a)* o cantitate ușor disponibilă de acid D-glucuronic (derivat din D-glucoză), *(b)* numeroase grupări funcționale care se pot combina enzimatic cu acidul glucuronic și *(c)* fragmentul glucuronil (cu grupele sale ionizate carboxilat, care se atașează | la substraturile xenobiotice, crește foarte mult solubilitatea în apă a produsului conjugat". [7] ' 559-361 Formarea /3-glucuronidelor implică două etape: sinteza unei coenzime activate, acidul uridin-5'-difosfo-«-o-glucuronic (UDPGA) și transferul ulterior al grupării glucuronil de la UDPGA la un substrat adecvat . [117] - [361] Etapa de transfer este catalizată de *UDP-glucuroniltransferaze conduse de enzime microzomale* . Acestea se formează în principal în ficat, dar apar și în multe alte țesuturi, inclusiv rinichi, intestin, piele. plămâni și creier. [36] " [3M] Secvența evenimentelor implicate în glucuronidare este rezumată în Figura 4-11." [7] - [M 361] Sinteza coenzimei UDPGA folosește oD-glucoză-1-fosfat ca precursor inițial. Rețineți că toate conjugatele glucuronide au configurația (} sau (3 legături la Cl (deci, termenul *fi-glucuronide).* În contrast, coenzima UDPGA are o *legătură* . În etapa de transfer enzimatic, se pare că deplasarea nucleofilă a fragmentului UDP "-legat din UDPGA de către configurația substratului Cl în RXH are loc în versiunea completă a RXH". /3-glucuronida Glucuronidarea unui grup funcțional este de obicei suficientă pentru a efectua excreția metabolitului conjugat;

Diversitatea grupelor funcționale supuse glucuronare este ilustrată în Tabelul 4-3 și Figura 4-12. Produsele metabolice sunt clasificate ca glucuronide de oxigen, azot, sulf sau carbon. conform heteroatomului atașat la atomul de Cl al grupării glucuronil. Două funcționalități importante, hidroxi și carboxi, formează O-glucuron-

TABELUL 4-3 Tipuri de compuși care formează glucuronide de oxigen, azot, sulf și carbon*

Glucuronide de oxigen
Compuși hidroxil
Fenoli: morfină, acetaminofen, p-hidroxifeniloină
Alcooli: tricoloretanol. cloramfenicol, propranolol
Enoli: 4-hidroxicocumarină
N-hidroxiamine: N-hidroxidapsonă
N-hidroxiomidcs: Mhydn>xy-2-acetilamlnonuoren
Compuși carboxilici
Acizi arii: acid benzoic, acid salicilic
Acizi arilalchilici: naproxen, fenoprofen
Glucuronide de azot
arilamine.' 7-amino-5-nitroindazolc
Alchilamine: desiprumină
Amide: meprobamat
Sulfonamide: sulHsoxazol
Amine terțiare: ciproheptadină, tripelennatninc
Glucuronide de sulf
Grupări sulfhidril: mcthimtizol. propiltiouracil, acid dictiltiocarbamic
Glucuronide de carbon
3J-Pyrazolidincdionă: fenilbutazonă, sulfinpirazonă

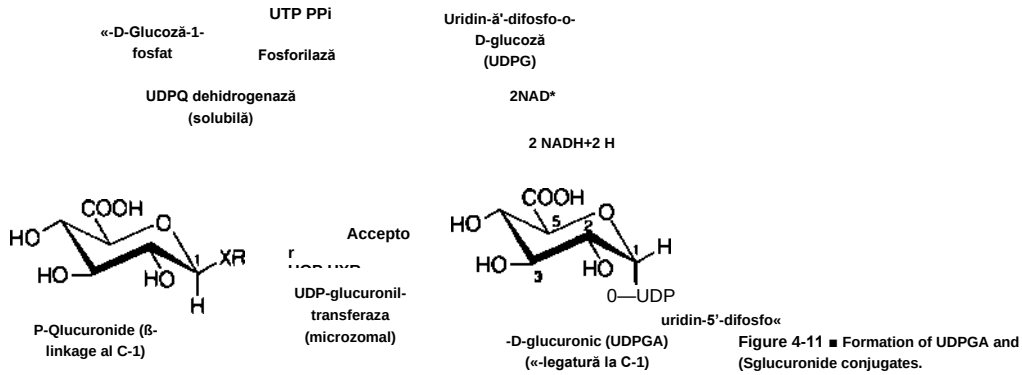
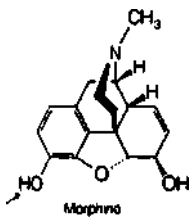


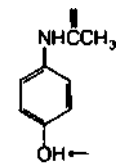
Figure 4-11 ■ Formation of UDPGA and (Sglucuronide conjugates.

*Pentru structurile și sile de atașare ß-glucuromil , avem Figura 4-12).

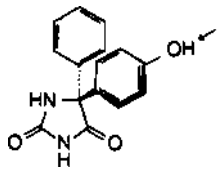
iduri. Hidroxilii fenolici și alcoolici sunt cele mai frecvente grupe funcționale care suferă glucuronidare în metabolismul medicamentelor. După cum am văzut, grupările hidroxil fenolice și alcoolice sunt prezente în mulți compuși părinte și apar prin diferite căi metabolice de fază 1. Morfină. [362.563] acetaminofen, [364] și p-hidroxifenitoina (metabolitul major al fenitoinei) [49] - [50] sunt câteva exemple de compuși fenolici care suferă o glucuronidare considerabilă. Hidroxili alcoolici, cum ar fi cei prezenți în irichloroetano) (metabolitul principal al hidratului de cloral). [288] cloramfenicol, [365] și propranolol. [366.367] sunt de asemenea com-



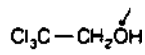
Morphine



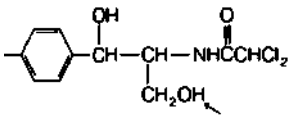
Acetaminophen



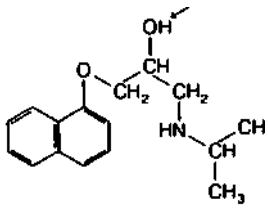
p- Hidroxifenitoină



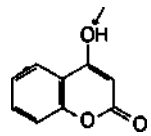
Tnchloroelhan oi



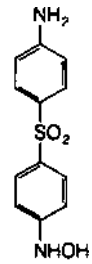
Chloramphenicol



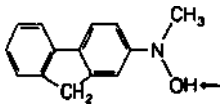
Propranolol



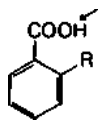
4-Hidroxicumann



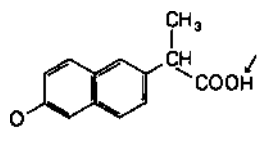
Hydroxydapsone



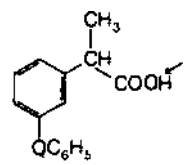
N-hidroxi-2-acelil-amnofluoren



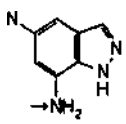
Acid benzoic. R - H
Acid salicilic. R ■ OH



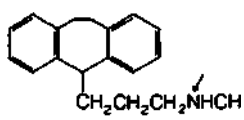
Naproxen



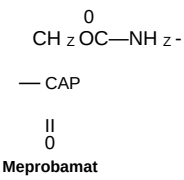
Fenoprofen



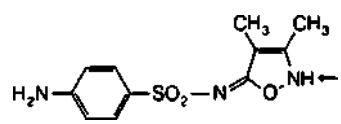
1-Amino-5-nitroindazole



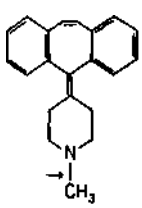
Desipramine



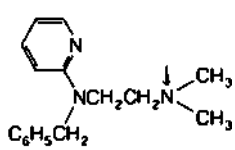
Meprobamat



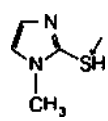
Sulftsoxazoie



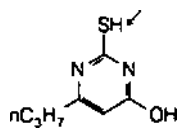
Cyproheptadine



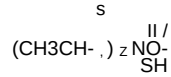
Tripelennamine



Metimazot

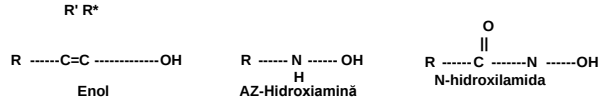


Propiltiouracil



Acid dretiltio-carbamic

Figura 4-12 ■ Structura compuşilor care suferă glucuronidare. *Săgeţile* indică locurile de ataşare ^-glucuron ide.



uronit i-ul lor I" I adesea i enous

mally toxicii bon atom este relativ nou în metabolismul medicamentelor. Studii atribute

glucuronidat lunar. Mai puțin frecventă este glucuronidarea altor grupări hidroxil, cum ar fi enolii, [368] N-hidroxilaminele, [226] și N-hidroxilamidele. [241] Pentru exemple, consultați lista de glucuronide din Tabelul 4-3.

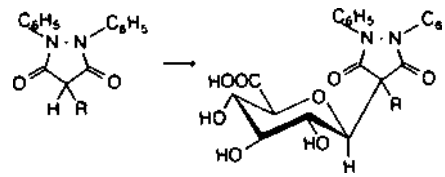
Gruparea carboxi este, de asemenea, supusă conjugării cu acidul glucuronic. De exemplu, acizii arilalifatici, cum ar fi agenții antiinflamatori naproxen [368] și fenoprofen, [370,371,] sunt excretați în principal ca derivați de O-glucuronidă ai lor la om. Metaboliții acidului carboxilic, cum ar fi cei care decurg din clorfeniramină [290] și propranolol [289] (vezi „Reducerea aldehidelor și a cetonei carbonililor", mai sus) formează conjugați *de O- glucuronidă. Acizii arii (* de exemplu, acidul benzoic, [372] acidul salicilic [373'374]) sunt de asemenea supuși conjugării cu acidul glucuronic, dar conjugarea cu glicină pare a fi o cale mai importantă pentru acești compuși.

Ocazional, N-glucuronidele se formează cu amine aromatice, amine alifatice, amide și sulfonamide. Exemple reprezentative se găsesc în lista de glucuronide din Tabelul 4-3. Glucuronidarea aminelor aromatice și alifatice este în general o cale minoră în comparație cu procesele de N-acetilare sau oxidative (de exemplu, dezaminarea oxidativă). Aminele terțiare, cum ar fi agenții antihistaminici ciprohep tadina (Periactin) [375] și tripelenamina, [376] formează metaboliți interesanți de glucuronidă de amoniu cuaternar.

Deoarece gruparea tiol (SH) nu apare în mod obișnuit în xenobiotice, produsele S-glucuronide au fost raportate doar pentru câteva medicamente. De exemplu, grupările tiol prezente în metimazol (Tapazol), [377] propiltiouracil, [378] - [379] și acid Af.AT-dietilditiocarbamic (metabolitul major redus al disulfiramului, Antabuse) [380] sunt supuse conjugării cu acid glucuronic.

Formarea glucuronidelor atașate direct la un vehicul

la om au demonstrat că conjugarea fenilbutazonei bin wi (Butazolidin) [381] - [382] și sulfinpirazonă (Anturane) [383] cedează la glu< metaboliții C-glucuronid corespunzători: respor



accum

SuWi

I Conju with J amine: glucur limitet pool ti I ca ster roxine de inoi 5'-pho

Fenilbutazonă, R = $CH_2CH_2CH_2CH_3$
Sulfinpirazonă, R = $CH_2CH_2SC_6H_3$

Pe lângă xenobiotice, o serie de substraturi endogene, în special bilirubina [384] și steroizii, [385] sunt eliminate sub formă de conjugate glucuronide, care sunt excretate în principal prin urină. Cu toate acestea, deoarece masa moleculară relativă a conjugatului depășește 300 Da, excreția biliară poate deveni o cale importantă de eliminare. [386] Glucuronide care sunt excretate în bila sunt susceptibile la hidroliză de către enzimele conjugă /3-glucuronidază, prezente în intestin. Produsul chimic hidrolizat [1] poate fi reabsorbit în intestin, ducând astfel la reciclare enteroheptică. [22] /^-Glucuronidazele sunt de asemenea prezente în multe alte țesuturi sulfatate, inclusiv ficatul, sistemul endocrin și legăturile sunt organele reproducătoare. Deși funcția acestor enzime hidrolitice în metabolismul medicamentelor este neclară, se pare că, în ceea ce privește reglarea hormonală și endocrină, /3-gluc- Thi

grup variou [1] alte t evenime nte 13. Sul inactiv

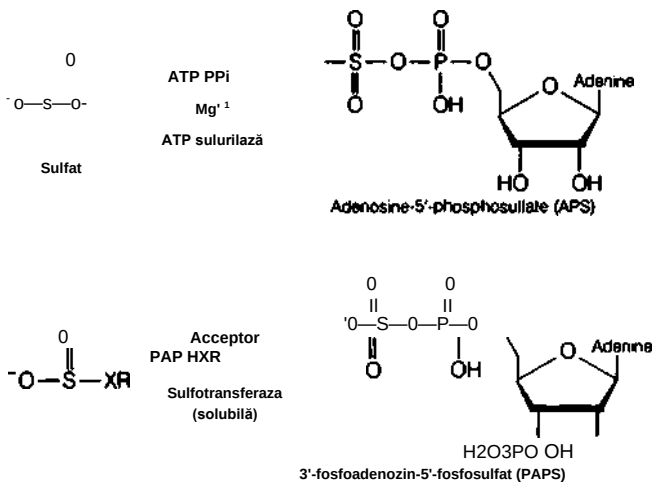


Figura 4-13 ■ Formarea PAPS și a conjugatelor sul fate.

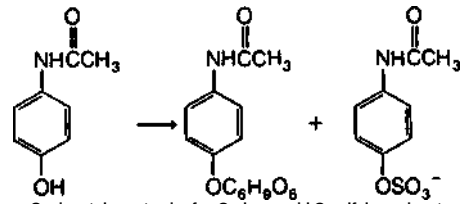
uronidascs pot elibera hormoni activi (de exemplu, steroizi) din conjugații lor inactivi glucuronid. [22]

La nou-născuți și copii, procesele de glucuronidare nu sunt adesea dezvoltate pe deplin. La astfel de subiecți, medicamentele și compușii endogeni (de exemplu, bilirubina) care sunt metabolizați în mod normal prin glucuronidare se pot acumula și provoca toxicitate gravă. De exemplu, hiperbilirubinemia neonatală poate fi atribuită incapacității nou-născuților de a conjuga bilirubină cu acid glucuronic. [5 * 7] În mod similar, incapacitatea sugarilor de a glucuronidat cloramfenicol a fost sugerată a fi responsabilă pentru sindromul bebelușului gri, care rezultă din acumularea nivelurilor toxice ale antibioticului liber. [388]

Conjugarea Siitfate

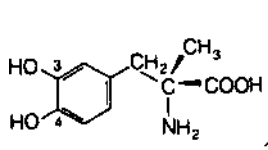
Conjugarea xenobioticelor cu sulfatul are loc în primul rând cu fenolii și. ocazional, cu alcooli, amine aromatice și compuși Mhidroxi. [5 ”” 1] Spre deosebire de acidul glucuronic, cantitatea de sulfat disponibilă este destul de limitată. Organismul folosește o parte semnificativă a bazinului de sulfați pentru a conjuga numeroși compuși endogeni, cum ar fi steroizii, heparina, condroitina, catecolaminele și roxina . Procesul de conjugare a sulfatului implică activarea sulfatului anorganic la coenzima 3'-fosfoadenozină-3'-fosfosulfat (PAPS). Transferul ulterior al grupării sulfat de la PAPS la substratul de acceptare este catalizat de diverse sulfotransferaze solubile prezente în ficat și alte țesuturi (de exemplu, rinichi, intestin). [3 ' 2] Secvența evenimentelor implicate în sulfoconjugare este descrisă în Figura 4 13. Conjugarea cu sulfat duce, în general, la metaboliți solubili în apă și inactivi. Se pare, totuși, că conjugații O-sulfat ai unor compuși W-hidroxi dau naștere la intermediari reactivi chimic care sunt toxici. [241]

Fenolii compun grupul principal de substraturi supuse conjugării cu sulfat. Astfel, medicamentele care conțin fragmente fenolice sunt adesea susceptibile la formarea de sulfat. De exemplu, agentul antihipertensiv a-metildopa (Aldomet) este metabolizat pe scară largă în esterul său 3-O-sulfat la om. [393 ' w] bronhodilatatoarele ^-adrenergice salbutamol (albut-erol)” [9i] terbutalina (Brethine. Bricanyl)” [6] suferă, de asemenea, conjugarea cu sulfat ca principală cale de metabolism la om. Pentru mulți fenoli, totuși, sulfoconjugarea poate reprezenta doar o cale minoră. Glucuronidarea fenolilor este frecvent o reacție competitivă și poate predomina ca cale conjugativă pentru unele medicamente fenolice. La adulți, principalul metabolit urinar al analgezicului acetaminofen este conjugatul O-glucuronid, conjugatul O-sulfat concomitent formându-se în cantități mici. [364] În mod interesant, sugarii și copiii mici (cu vârste între 3 și 9 ani) prezintă un model diferit de excreție urinară: conjugatul O-sulfat este principalul produs urinar. [398] Explicația pentru această inversare provine din faptul că nou-născuții și copiii mici au o capacitate de glucuronidare scăzută din cauza glucuroniltransferazelor nedezvoltate sau a nivelurilor scăzute ale acestor enzime. Cu toate acestea, conjugarea Sul Fate este bine dezvoltată și devine principala cale de conjugare a acetaminofenului în acest grup pediatric.

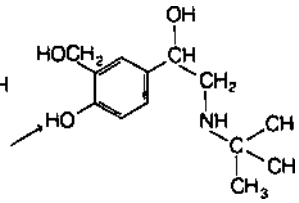


Conjugat de acetaminofen O-glucuronid O-sulfale conjugat

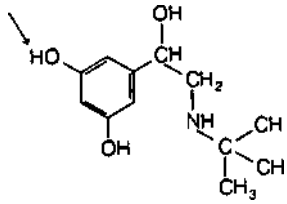
Alte funcționalități, cum ar fi alcooli (de exemplu, alcooli alifatici $_{C1}$ până la Cj, dietilen glicol) [399 - 4410] și amine aromatice (de exemplu, anilină. 2-naftilamină), [401 - 402] pot forma, de asemenea, conjugați sulfat. Cu toate acestea, aceste reacții au o importanță minoră în metabolismul medicamentelor. Ocazional are loc și conjugarea cu sulfat a *N - hidroxilaminelor și W-hidroxilamidelor.* Conjugații de ester O-sulfat ai compușilor W-hidroxi prezintă o preocupare toxicologică considerabilă, deoarece pot duce la intermediari reactivi care sunt responsabili



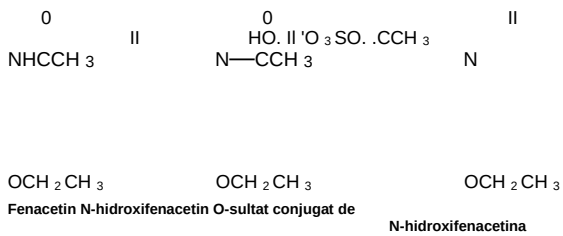
«■Metildopa



Salbutamol
(Albuterol)



terbutalină



Fenacetin N-hidroxifenacetin O-sultat conjugat de N-hidroxifenacetina

pentru toxicitatea celulară. Se crede că agenții cancerigeni A/-melil-4-aminoazobenzenul și 2-acetilaminofluorenul mediază toxicitatea lor prin N-hidroxilare la compușii N-hidroxi corespunzători (vezi secțiunea anterioară despre N-hidroxilarea aminelor și amidelor). Sulfoconjugarea metaboliților W-hidroxi produce esteri de O-sulfat, care probabil sunt cele mai bune specii cancerigene. Pierderea SO, [2] ' din conjugații de sulfat de mai sus generează specii de nitriniu eletrofile, care pot reacționa cu grupările nucleofile (de exemplu, NH2, OH, SH) prezente în proteine, ADN și ARN pentru a forma legături [covalente] care duc la alterarea structurală și funcțională a acestor biomacromolecule cruciale (consecvența celulară a acestei crotoxicități . sis) sau alterarea codului genetic, ducând în cele din urmă la cancer. Unele dovezi care susțin rolul conjugarii sulfatului în activarea metabolică a compușilor W-hidroxi la intermediari reactivi provin din observația că gradul de hepatotoxicitate și hepatocarcinogenitate al *N*-hidroxi-2-acetil-aminofluorenului depinde în mod semnificativ de nivelul activității sulfotransferazei din ficat. [404, *']

Fenacetina analgezică întreruptă este metabolizată la A/-hidroxifenacetină și ulterior conjugată cu sulfată . [406] Conjugatul O-sulfat al A/-hidroxifenacetinei se leagă covalent de proteinele microzomale. [407] Această cale poate reprezenta o cale care duce la intermediari reactivi care sunt responsabili pentru hepatotoxicitate și nefrotoxicitate.

asociat cu fenacetina. Sunt posibile și alte căi (de exemplu, oxide de arenă) care conduc la intermediari electrofili reactivi. [6]

Conjugat cu glicină, glutamină, ami alți adaosuri de aminoacizi

Aminoacizii glicină și glutamina sunt utilizați de sistemele mamifere pentru a conjuga acizii carboxilici, în special acizii aromatici și acizii arilalchilici. [40] "' ^ Conjugarea cu glicină este comună la majoritatea mamiferelor, în timp ce conjugarea cu glutamină pare să fie limitată în principal la oameni și alte primate. Cantitatea de conjugați de aminoacizi formați din xenobiotice este mică din cauza disponibilității limitate a aminoacizilor în organism și a concurenței cu glucuronidarea pentru acidul carboxilic și glucuină, în contrast cu acidul carboxilic și glucumina, substraturile nu sunt. În schimb, substratul de acid carboxilic este activat cu adenozin trifosfat (ATP) și coenzima A (CoA) pentru a forma un complex acil-CoA, la rândul său, acila glicina sau glutamina sub influența glicină sau glutamină specifică iau loc de activare a enzimelor condriile celulelor hepatice și renale Secvența - evenimentelor metabolice asociate cu conjugația de glicină și glutamină.

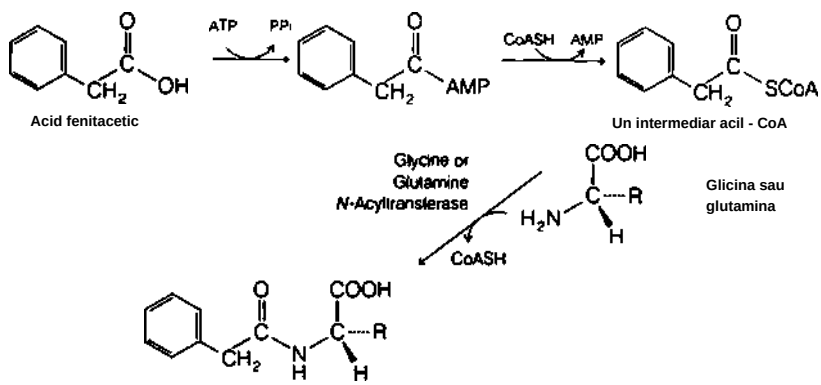
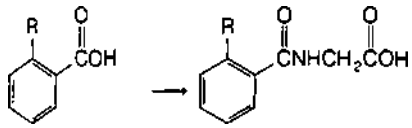


Figura 4-14 ■ Formarea conjugaților de glicină și glutamină ai acidului fenilacetic.

leul acidului fcnilacctic este rezumat în Figura 4-14. Conjugații de



anoacizi, fiind polari și solubili în apă, sunt excretați în principal pe cale și uneori în bilă.

Acizii aromatici și acizii arilalchilici sunt substraturile majore supuse conjugării cu glicină. Conversia acidului benzoic în conjugatul său de glicină, acidul hipuric, este o reacție metabolică binecunoscută în multe sisteme de mamifere. [410] Metabolismul extins al acidului salicilic (75% din doză) în acid saliciluric la om este un alt exemplu ilustrativ 4 ' 1,4l2 [Metaboliții]

Benzoic Acid. R = H	Hippunc Acid. R = H
Salcyttc Acid. R = OH	Salicyluric Acid, R = OH

acidului carboxilic rezultați din oxidarea sau hidroliza multor medicamente sunt, de asemenea, susceptibili la conjugarea glicine. De exemplu, antagonistul H|-histaminic bromfeniramina este oxidat la un metabolit al acidului propionic care este conjugat cu glicină atât la om, cât și la câine." În mod similar, acidul p-fluorofnilacctic, derivat din metabolizarea agentului antipsihotic haloperidol (Haldol), se găsește ca conjugatul de glicină al șobolanului. [413] Phcn acid ilactic şi acid izonicotinic, rezultate din hidroliză a. respectiv, anticonvulsivantul phcnaccmidc (Phenurone)'" [4] și agentul antituberculos izoniazid, [4,3] sunt de asemenea conjugate cu glicină într-o oarecare măsură.

Conjugarea glutaminei are loc în principal cu acizii arilacetici, inclusiv cu acidul endogen phcnylacctic [416] și 3-indolila-cdtc. [417] Au fost raportate câțiva conjugați de glutamină din metabo lite de droguri . De exemplu, la om, metabolitul acidului 3,4-dihidroxi-5-metoxifenilacetic al mescalinei - se găsește ca un conjugat al glutaminei. [418] Acidul difenilmc-toxiacetic, un metabolit al antihistaminice difenhidraminei (Benadryl), este biotransformat în continuare la derivatul de glutamină corespunzător la maimuța rhesus. [4,9]

Câțiva alți aminoacizi sunt implicați în conjugarea acizilor carboxilici, dar aceste reacții apar doar ocazional și par a fi foarte dependente de substrat și de specii . [4 " 4 426] Ornitina (la păsări), acidul aspartic și șobolanii serina de staniu), alanina (la șoarece și hamster), taurina iH ; NCH ; CH ; SOjH) (la mamifere și porumbei) și histidina (la liliecii africani) sunt printre acești aminoacizi. [42 "]

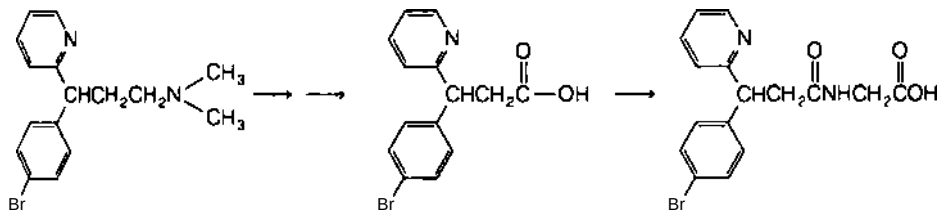
CSH sau Mercapturic Adaugă conjugate

Conjugarea GSH este o cale importantă pentru detoxifierea compușilor electrofili reactivi chimic. [421 428] În prezent este general acceptat că speciile electrofile reactive își manifestă toxicitatea (cg, necroză tisulară, carcinogenitate, mutagenitate, teratogenitate) prin combinarea covalentă cu grupările nucleofile prezente în proteinele celulare vitale și acizii nucleici. [4,429] Multe substanţe toxice grave ale medicamentelor pot fi - explicate şi în termeni de interacţiune covalentă a intermediarilor electrofili generaţi metabolic cu nucleofilii celulari . [3, 6] GSH protejează constituenții celulari vitali împotriva speciilor reactive chimic în virtutea grupării sale nucleofile sulfhidril (SH). Gruparea SH reacționează cu - compușii cu deficit de electroni pentru a forma aducti GSH substituiți cu S (Fig. 4-15). [42'428]

GSH este o tripeptidă (y-glutainil-cisteinilglicinc) găsită în majoritatea țesuturilor. Xcnobioticele conjugate cu GSH, de obicei, nu sunt excretate ca atare, ci sunt supuse unei biotransformări ulterioare pentru a da produse N-acetilcislcină S-substituită numite acizi mercapturici. [76,86,424-428] Acest proces implică scindarea enzimatică a doi aminoacizi (și anume, acid glutamic și glicină) din aductul GSH format inițial și N-acetilarea ulterioară a restului de cistă S-substituit rămas . Formarea conjugaților GSH și conversia lor la derivați de acid mercapturic sunt prezentate în Figura 4-15.

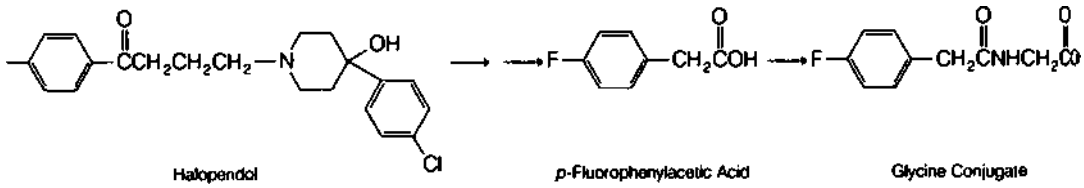
Conjugarea unui spectru larg de substraturi cu GSH este catalizată de o familie de enzime citoplasmatice cunoscute sub numele de glutation S-transferaze. [73] Aceste enzime se găsesc în majoritatea țesuturilor, în special în ficat și rinichi. Degradarea conjugaților de GSH în acizi mercapturici este efectuată în principal de enzimele microzomale renale și hepatice (Fig. 4 15). „Spre deosebire de alte reacții conjugative de fază II, conjugarea GSH nu necesită formarea inițială a unei coenzime sau a unui substrat activat. Reactivitatea inerentă a GSH-ului nucleofil față de un substrat electrofil oferă de obicei o forță motrice suficientă. Substraturile susceptibile la conjugarea GSH sunt destul de variate și cuprind multe clase diferite de compuși din punct de vedere chimic. O condiție prealabilă majoră este ca substratul să fie suficient de electrofil. Compușii care reacționează cu GSH fac acest lucru prin două mecanisme generale: *(a)* deplasare nucleofilă la un carbon sau heteroatom cu deficit de electroni sau *(b)* adăugare nucleofilă la o legătură dublă cu deficit de electroni. [421-41,]

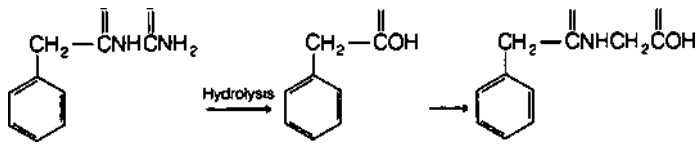
Multe halogenuri alifatice și arilalchil (Cl, Br, I), sulfați (OSO/), sulfonați (OSO,R), nitrați ($NO_,$) și organo-

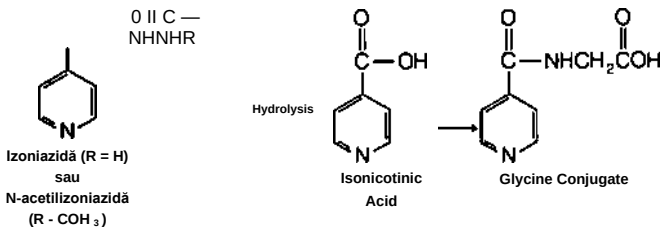


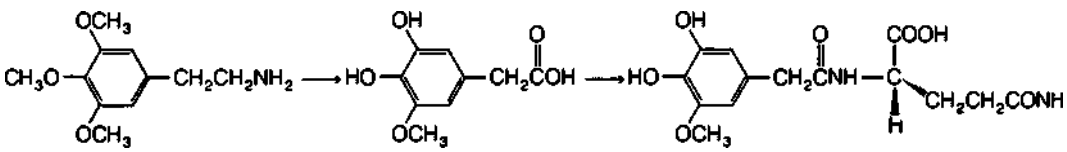
Conjugat de bromfeniramină

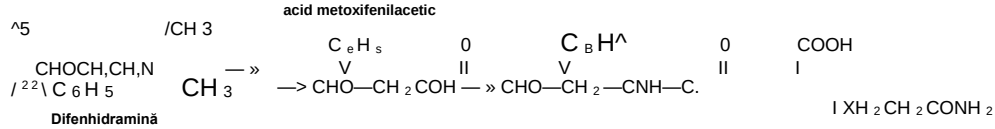
3-(p-bromofenil)-3-(2-piridil) -glicină acid propionic



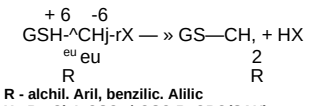






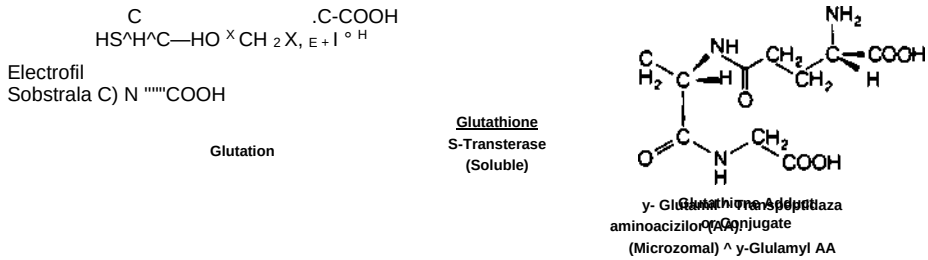


fosfații (OP[ORh) posedă atomi de carbon cu deficit de electroni care reacționează cu GSH (prin deplasare nucleofilă alifatică) pentru a forma conjugați GSH, după cum se arată:



R - alchil. Aril, benzilic. Alilic
X - Br. Cl. I. OSO 3 \ OSO,R. OPO(SAU) ?

Centrul de carbon devine electrofil ca urmare a grupării de atragere de electroni (de exemplu, halogenură, sulfat, fosfat) atașată la acesta. Deplasarea nucleofilă este adesea facilitată atunci când atomul de carbon este benzilic sau alilic sau când X este o grupare scindabilă bună (de exemplu, halogenură, sulfat). Multe substanțe chimice industriale, cum ar fi clorura de benzii (C 6 H 5 CH 2 Cl), clorura de alil (CH 2 = CHCH2Cl) și iodura de metil, sunt cunoscute a fi toxice și cancerigene. Reactivitatea acestor trei halogenuri față de conjugarea GSH în sistemele de mamifere este



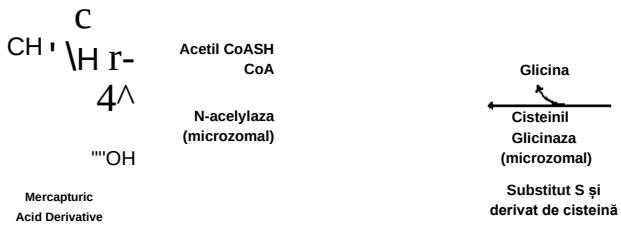
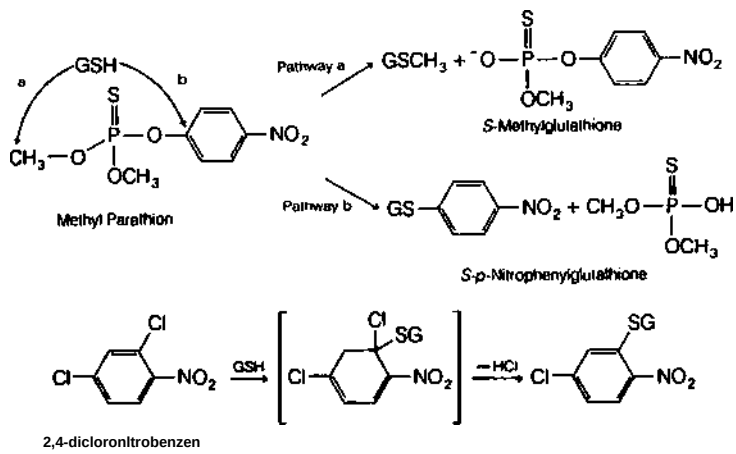


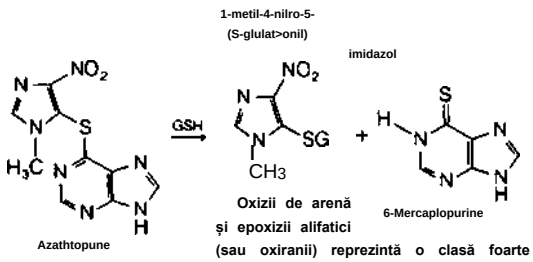
Figura 4-15 ■ Formarea conjugaților GSH de xenobiotice sau metaboliți electrofile (E) și conversia lor în acizi mercapturici.

demonstrată prin Formarea derivaților corespunzători ai acidului mercapturic. [424] " [12] " Insecticidele organofosfatice, cum ar fi metil parationul, sunt detoxificate prin două căi diferite de GSH. [4,1] Calea „a" implică substituție nucleofilă alifatică și dă S-metilglutation. Calecalea „b" implică substituție nucleofilă aromatică și produce Sp-nitrofenilglutation. Reacțiile de substituție nucleofilă aromatică sau heteroaromatică cu GSH apar numai atunci când inelul devine suficient de deficitar de electroni prin prezența unuia sau mai multor electroni puternici.



substituenţi de retragere (de exemplu, NO;. Cl). De exemplu. 2,4-dicloronitrobenzenc este susceptibil la substituţia nucleofilă cu GSH. în timp ce clorobenzenul nu este. [432]

Metabolizarea medicamentului imunosupresor azathio prine (Imuran) la l-metil-4-nitro-5-(S-glutationil)imidazolc şi 6-mcrcaptopurinc este un exemplu de substituţie nucleofilă heteroaromatică care implică GSH. [41 "«" 5] Interesant . 6-mcrcaptopurina formată în această reacţie pare a fi responsabilă pentru activitatea imunosupresoare a azatioprinei . [436]



Oxizii de arenă şi epoxizii alifatici (sau oxiranii) reprezintă o clasă foarte importantă de substraturi care sunt conjugate şi detoxificate de GSH. [437 Inelul] cu trei membri care conţine oxigen din aceşti compuşi este foarte tensionat şi. prin urmare, reactiv faţă de scindarea inelului de către nucleofili (de exemplu, GSH. H;O. sau grupări nucleofile prezente pe macromoleculele celulare). După cum s-a discutat mai sus, oxizii de arenă şi oxizii ep sunt produşi intermediari formaţi din oxidarea citocromului P-450 a compuşilor aromatici (arene) şi, respectiv, olefinelor. Dacă oxizii reactivi de arenă (de exemplu, benzo[a]piren-4,5-oxidc. 4-brontobenzen oxid) şi epoxizii alifatici (de exemplu, oxid de stiren) nu sunt „neutralizate" sau detoxificate de glutation S-transferasc. epoxid hidrază sau alte căi. în cele din urmă se leagă covalent de macromoleculele celulare şi provoacă citotoxicitate şi carcinogenitate gravă. Izolarea aductilor de acid uric GSH sau mercapt din benzofer]-piren. bromobcnzcnc. iar stirenul demonstrează în mod clar importanţa GSH în reacţia cu metaboliţii epoxidi reactivi generaţi din aceşti compuşi.

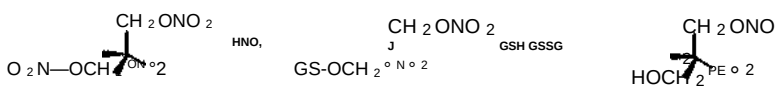
Conjugarea GSH care implică substituţia la heteroatomi, cum ar fi oxigenul, este observată adesea cu nitraţi organici. De exemplu . nitroglicerina (Nitrostat) şi dinitratul de izosorbid (Isordil) sunt metabolizate printr-o cale care implică un

Reacţia de conjugare a GSH. Produşii conjugaţi GSH, totuşi, nu sunt metabolizaţi în acizi mercapturici, ci în schimb sunt transformaţi enzimatic în derivaţii corespunzători de alcool şi glutation disulfură (GSSG). [41 *]

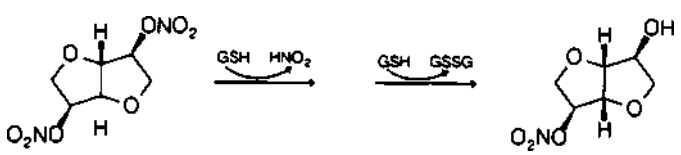
Adăugarea nucleofilă de GSH la legăturile duble carbon-carbon cu deficit de electroni apare în principal în compuşii cu legături duble nesaturate a.jS. În cele mai multe cazuri, legătura dublă este transformată în deficit de electroni prin rezonanţă sau conjugare cu o grupare carbonil (cetonă sau aldehidă), ester, nitril sau altele. Astfel de sisteme *a.fl*-nesaturate suferă aşa-numitele reacţii de adiţie Michael cu GSH pentru a produce aductul GSH corespunzător. [421 „ 428] De exemplu, la şobolani şi câini, agentul diuretic acidul ctacrinic (Edccrin) reacţionează cu GSH pentru a forma GSH sau derivaţii de acid mcrcapturic corespunzători. [431 '] Nu toţi compuşii a./3-nesaturaţi sunt conjugaţi cu GSH. Mulţi agenţi steroidieni cum ar fi apil nesaturaţi şi umezităi carbonice *nesaturate* . oxigenina nu au evidenţiat o conjugare semnificativă cu GSH, scăderea reactivităţii dublei legături şi alţi factori (de exemplu, susceptibilitatea la reducerea metabolică a cetonei sau a dublei legături C = C).

Ocazional, reacţiile de biotransformare oxidativă metabolică pot genera sisteme chimic reactive a./J-nesaturate care reacţionează cu GSH. De exemplu, oxidarea metabolică a acetaminofenului generează probabil - intermediarul reactiv chimic JV-actylimidochinona. Adăugarea lui Michael de GSH la imidochinonă duce la derivatul corespunzător al acidului capturic mer atât la animale, cât şi la oameni. [45.248] 2-hidroxiestrogcns. cum ar fi 2-hidroxi-I7/-estradiol. suferă conjugarea cu GSH pentru a produce cei doi acid mcrcapturic izomeri sau derivaţi de GSH. Deşi mecanismul exact este neclar, se pare că 2-hidroxistrogenul este oxidat la un intermediar otochinonc sau semiqui none reactiv chimic care reacţionează cu GSH în poziţia electrofilă Cl sau C-4. [440.441]

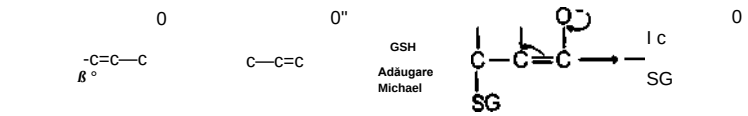
În majoritatea cazurilor. Conjugarea GSH este considerată o cale de detoxifiere care protejează macromoleculele celulare, cum ar fi proteinele şi ADN-ul, împotriva electrofililor dăunători. În câteva cazuri. Conjugarea GSH a fost implicată în cauzarea toxicităţii. Adesea, acest lucru se datorează faptului că conjugaţii GSH sunt ei înşişi electrofili (de exemplu, dihaloetanii vicinali) sau dau naştere la intermediari metabolici (de exemplu, metaboliţii de cisteină ai ha-



Nitroglicerina

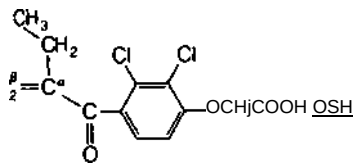


Izosorbid

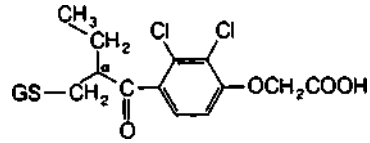


a-ß-Sistemul nesaturat

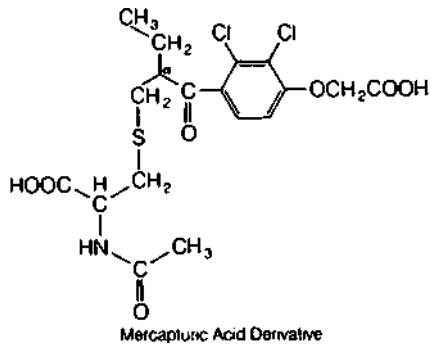
Aduct de glutation



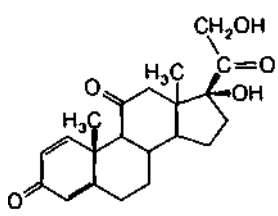
Acid etacrinic (notaţi a.^-fraţiune cetonă nesaturată)



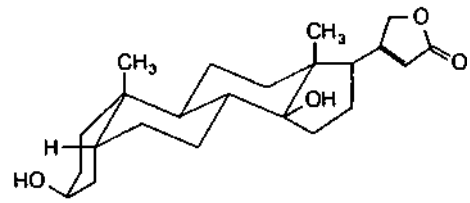
Aduct de glutation al acidului etacrinic



Mercapturic Acid Derivative



Prednisone



Digitoxigenin

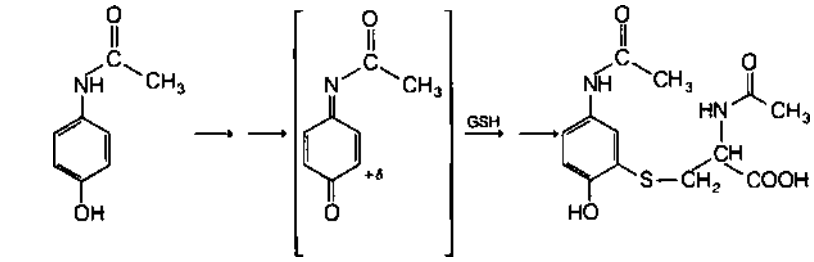
loalkcncs) care arc electrofile. [424-438] 1,2-dicloretanul, de exemplu, reacţionează cu GSH pentru a produce S-(2-cloret-iljglutation; gruparea sulf nucleofilă din această poartă de conjugare poate deplasa intern gruparea clor pentru a da naştere unui inel electrofil cu trei membri intermediarul episulfoniu interacţiunea episulfoniului episulfoniu intermediarul episulfoniu. ADN-ul poate contribui la efectele mutagene şi carcinogene observate pentru 1,2-diclor-etan [42, 427] Conversia metabolică a porţilor GSH conju în metaboliţi reactivi ai cisteinei este responsabilă pentru nefrotoxicitatea asociată cu unele alcani şi alchene halogenate, care implică şi activarea [transpeptidazei] conjugate ^-lyase.

două enzime care se pare că vizează conjugaţii către rinichi.

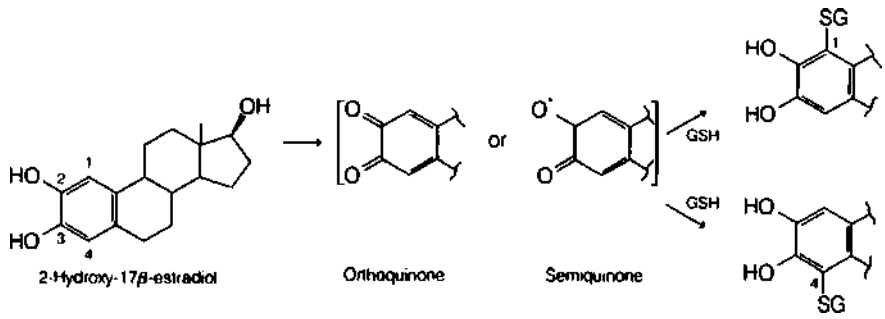
Acetilarea

Acetilarea constituie o cale metabolică importantă pentru medicamentele care conţin grupări amino primare. [4 TM, 44144,1] Aceasta cuprinde amine aromatice primare (ArNH2). sulfonamide (H2NC « , H4SO2NHR) . hidrazine (—NHNH2) . hidrazide (—C0NHNH2) . şi amine alifatice primare. Derivaţii amidici formaţi din acetilarea acestor funcţii amino sunt în general inactivi şi netoxici. Deoarece solubilitatea în apă nu este îmbunătăţită foarte mult prin N-acetilare. este

pere că funcția principală a acetilării este de a înceta activitatea totuși, sunt metabolizate în derivați acetilați relativ solubili în apă, care sunt



Acetaminophen N-Acetylimidoqunone Mercapturic Acid Derivative



2-Hydroxy-17β-estradiol Orthoquinone Semiquinone

farmacologică și detoxifiere. Câteva rapoarte indică, totuși, că metaboliții acetilați pot fi la fel de activi ca (de exemplu, af-acetilprocainamida). [44] ^- [445] sau mai toxic decât (de ex. W-acetylisoniazid). [446.447 compuși] lor parentali corespunzători .

Gruparea acetil utilizată în N-acetilarea xenobioticelor este furnizată de acetil-CoA.** Transferul grupării acetil de la acest cofactor la substratul amino acceptant este realizat de N-acetiltransferazele solubile prezente în celulele reticuloendoteliale hepatice. Alte țesuturi extrahepatice, cum ar fi plămânul, splina, mucoasa gastrică, celulele roșii din sânge și limfocitele, prezintă, de asemenea, capacitatea de acetilare. Enzimele N-acetiltransferazei prezintă o specificitate largă de substrat și catalizează acetilarea mai multor medicamente și xenobiotice (Fig. 4 16). [44144] Compuși aromatici cu o grupare amino primară, cum ar fi anilina. acid p-aminobenzoic, [448] - [449] acid p-aminosalicilic. [418] procainamidă (Pronestyl). [444] - [44] „ [441] [449] și dapsonă (Avlosulfon). [45O] sunt mai susceptibili la N-acetilare. Metaboliții aminei aromatici care rezultă din reducerea compușilor arii nitro sunt, de asemenea, N-acetilați. De exemplu, clonazepamul anticonvulsivant (Klo nopin) suferă nitro-reducere la metabolitul său de 7 amino, care la rândul său este N-acetilat." [5] Un alt analog al benzodiilor zepamului, nitrazepamul, urmează o cale similară. [316]

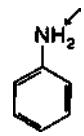
Metabolizarea unui număr de sulfonamide, cum ar fi sulfanilamida. [451] sulfametoxazol (Gantanol). [452] sulfisoxazol (Gantrisin). [452] sulfapiridina [453] (metabolit major din reducerea azo a sulfasalazinei. Azulfidina). și sulfamethazine . [4118] apare în principal prin acetilare la poziția N-4. Cu sulfanilamidă, acetilarea are loc și la nivelul sul-
amidele tind să fie mai puțin solubile în apă decât compușii lor de bază și au potențialul de a se cristaliza în tubii renali *(cristalurie).* provocând astfel leziuni renale. Frecvența cristaluriei și a toxicității renale este deosebit de mare în cazul derivaților de sulfonamide mai vechi, cum ar fi sulfatia zolului. [1] - [420] Sulfonamide mai noi, cum ar fi sulfisoxazolul și sulfametoxazolul, mai puțin probabil să precipite.

Biotransformarea hidrazinei și a derivaților de hidrazidă are loc și prin acetilare. Hidrazina antihipertensivă (Apresoline) [454-455] și inhibitorul MAO fenel zine (Nardil) [456] sunt doi compuși reprezentativi ai hidrazinei care sunt metabolizați prin această cale. Derivatul W-acctil format inițial al hidralazinei este instabil și se ciclează intramolecular pentru a forma 3-metil-s-triazolol3.4-a|ftalazină ca principal metabolit izolat al hidralazinei la om . [454] - [455] Medicamentul antituberculos izoniazida sau hidrazida acidului izonicotinic (INH) este metabolizat extensiv la *N-* acetilisononiazidă. [446- 447]

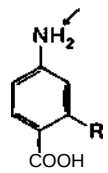
Acetilarea unor amine alifatice primare, cum ar fi histamina. [457] mescalină, [2] „ [1] - [209] și metabolitul bis-N-demetilat al-j-metadolului [458] „* [60] au fost, de asemenea, raportate. În comparație cu procesele de dezaminare oxidativă. N-acetilarea este doar o cale minoră în metabolismul acestei clase de compuși.

Modelul de acetilare a mai multor medicamente (de exemplu, izoniazidă, hidralazină, procainamidă) în populația umană prezintă un caracter bimodal în care medicamentul este conjugat fie rapid, fie lent cu acetil-CoA. [461] - [462] Acest fenomen este denumit *polimorfism de acetilare.* Persoanele fizice

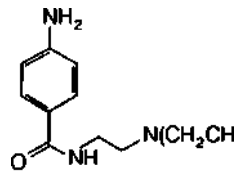
Amine aromatice



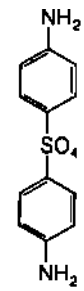
Anilină



Acid p-aminobenzoic R = H
Acid p-aminosalicilic R - OH

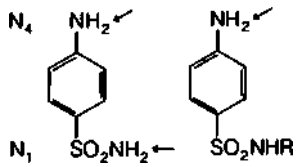


Procainamide



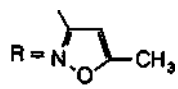
Dapsone

Sulfonamide

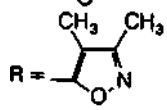


sulfanilamidă

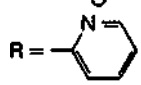
Sulfametoxazol



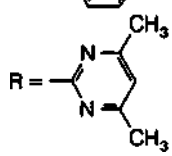
Sulfisoxazol



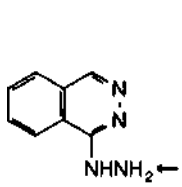
Sulfapiridină



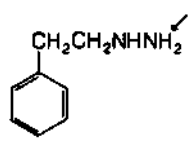
Sulfametazină



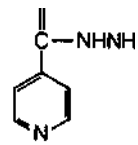
Hidrazine şi hidrazide



Hydralazine



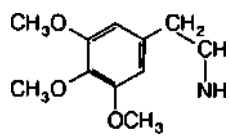
Phenelzine



Isoniazid

Amine alifatice

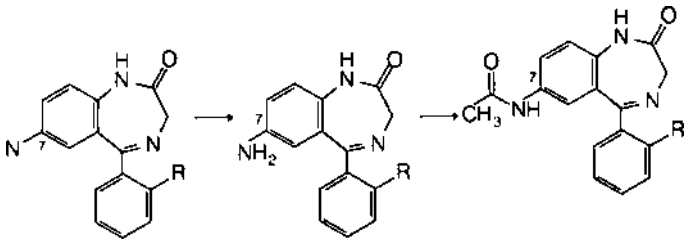
histamina



Mescalina

Bisdesmetil Melabolit al
3S.6S-a-(-) Metadol

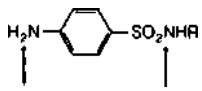
Figura 4-16 ■ Exemple de «tipuri diferite de compuşi supuse N-acetilării. Rândul săgeată indică locurile de N-acetilaton.



Clonazepam A = Cl
Nitrazepam, R = H

7-amino metabolit

Metabolit 7-acetamido sau
metabolit N-acetilat



Nomenclatura
sulfonamidelor

Sulfanilamidă R -= H

Sulfametoxazol R=

Sulfisoxazole R =

Sulfamethazine R =

Sulfapyridine R =

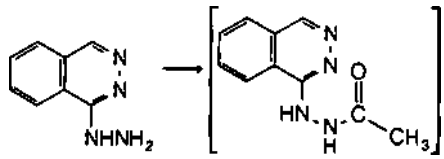
tipuri. Această variație a capacității de acetilare este genetică și este cauzată în principal de diferențele în activitatea N-acetiltransferazei. Proporția acetilatorilor rapidi și lenți variază foarte mult între diferitele grupuri etnice din întreaga lume. În mod ciudat, o proporție mare de eschimoși și asiatici sunt acetilatori rapidi . în timp ce egiptenii și unele grupuri vest-europene sunt în principal acetilatori lenți/ [62] Alte populații sunt intermediare între aceste două extreme. Datorită distribuției bimodale a populației umane în acetilatori rapidi și lenți. pare să existe o variație individuală semnificativă a răspunsurilor terapeutice și toxicologice la medicamentele care prezintă polimorfism de acetilare. [408] - *'■ [462] Acetilatorii lenți par mai predispuși să dezvolte reacții adverse, în timp ce acetilatorii rapidi sunt mai probabil să arate un răspuns terapeutic inadecvat la dozele standard de medicamente.

Medicamentul antitubereuloză izoniazida ilustrează multe dintre aceste puncte. Timpul de înjumătățire plasmatică al izoniazidei în tilatorii rapidi ace variază de la 45 la 80 de minute; la acetilatorii lenți timpul de înjumătățire este de aproximativ 140 până la 200 de minute. [463] Astfel, pentru un anumit regim de doză fixă, acetilatorii lenți tind să acumuleze concentrații plasmatice mai mari de izoniazidă decât o fac tilatorii rapidi. Concentrații mai mari de izoniazidă pot explica răspunsul terapeutic mai mare (adică, rata de vindecare mai mare) în rândul acetilatorilor lenți. dar, probabil, ele explică și incidența mai mare a efectelor adverse (de exemplu, nevrita periferică și sindromul lupus eritematos sistemic indus de medicamente) observată în rândul acetilatorilor lenți. [462] Acetilatorii lenți ai izoniazidei se pare că sunt, de asemenea, mai sensibili la anumite interacțiuni medicamentoase care implică metabolismul medicamentului. De exemplu, phe-

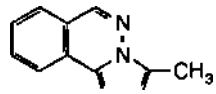
toxicitatea nitoinei asociată cu utilizarea concomitentă cu isonia zid pare să fie mai răspândită la acetilatorii lenti decât la acetilatorii rapidi. [464] Izoniazida inhibă metabolismul fenitoinei, conducând astfel la o acumulare de niveluri plasmatice ridicate și toxice de fenitoină.

Interesant este că pacienții care sunt acetilatori rapidi par să aibă mai multe șanse de a dezvolta hepatită asociată cu izoniazidă . [446] - [441] Această toxicitate hepatică se presupune că apare din hidroliza inițială a metabolitului N-acetilat /V-acetylisoniazid la acetilhidrazină. Ultimul metabolit este transformat în continuare (prin sistemele enzimatice citocromului P-450) în intermediari de acilare reactivi chimic care se leagă covalent de țesutul hepatic, provocând necroză. Studiile patologice și biochimice la animale de experiment par să susțină această ipoteză. Prin urmare, acetilatorii rapidi prezintă un risc mai mare de a suferi leziuni hepatice în virtutea producerii mai multor acetilhidrazină.

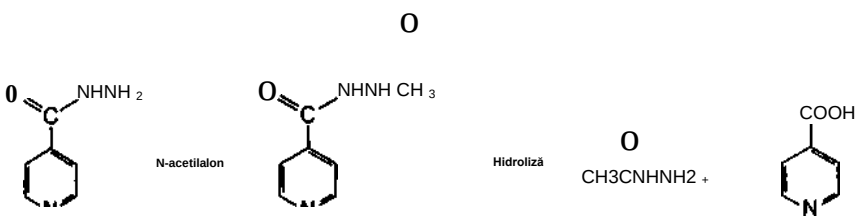
Tendința medicamentelor precum hidralazina și procaina mida de a provoca sindromul lupus eritematos și de a provoca formarea de anticorpi antinucleari (ANA) pare legată de fenotipul acetilatorului, cu o prevalență mai mare la acetilatorii lenți. [463] - [466] Acetilarea rapidă poate preveni - declanșarea imunologică a formării ANA și a sindromului lupus. Interesant este că metabolitul N-acetilat al procainamidei este un agent antiarilhmic la fel de activ ca și medicamentul de bază [444] - [443] și are un timp de înjumătățire de două ori mai lung la om. [461] Aceste constatări indică faptul că /V-acetilprocainamida poate fi o alternativă promițătoare la procainamidă ca agent antiarilhmic cu un potențial mai puțin de inducere a lupusului.



Hidralazina N-Acetitildralazina



3-Melhil-s-triazolo-[3,4-a]ftalazină



Izoniazidă N-acetitisoniazidă Acid izonicotinic acetilhidrazină

eu

N-oxidarea citocromului P-450 mediat

Intermediari reactivi

Liver Damage Covalent Binding

eventual. O O

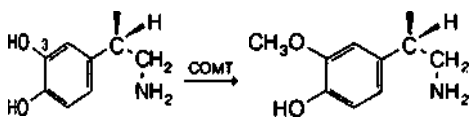
II II

CH 3 C+, CH 3 C

Metilarea

Reacțiile de metilare joacă un rol important în teza de biosinizare a multor compuși endogeni (de exemplu, epinefrina și melatonina) și în inactivarea numeroaselor amine biogene active fiziologic (de exemplu, norepinefrina, dopamina, serotonina și histamina). Metilarea, cu toate acestea, constituie doar o cale minoră pentru conjugarea medicamentelor și xenobioticelor. Metilarea, în general, nu conduce la metaboliți polari sau solubili în apă, cu excepția cazului în care creează un derivat de amoniu cuaternar. Majoritatea produselor metilate tind să fie inactiv din punct de vedere farmacologic, deși sunt câteva excepții.

Coenzima implicată în reacțiile de metilare este S-adenosilmetionina



Norepinephrine. R ■■ OH Normetanephrine. R = OH

Dopamine. R - 3-Methoxytyramine. R = H

(SAM). Transferul grupării metil activate de la această coenzimă la substratul acceptor este catalizat de diferite metil transferaze citoplasmatice și microzomale (Fig. 4-1T). [4 "- 469] Metiltransferaze de - importanță deosebită în metabolismul compușilor străini includ caiechol-O-metiltrnnsferaza (COMT). fenol-O-metiltransferasc. și N-metiltransferaze nespecifice și S-metil-itransferaze. [35 **] Una dintre aceste enzime, COMT, ar trebui să fie familiară, deoarece efectuează O-metilarea unor neurotransmițători atât de importanți precum norepinefrina și face pamina și astfel își încetează activitatea. Pe lângă faptul că este prezent în nervii centrali și periferici, COMT este distribuit pe scară largă în alte țesuturi de mamifere, în special în ficat și rinichi. Celelalte metiltransferaze menționate sunt localizate în principal în ficat, rinichi sau plămâni. Asele de transfer care metilează în mod specific histamina, serotonina și epinefrina nu sunt de obicei implicate în metabolismul xenobioticelor. [46 *]

Compușii străini care suferă metilare includ ecolii de pisică. fenoli, amine și compuși W-heterociclici și tiolici . Catecolul și medicamentele asemănătoare catecolaminelor sunt metabolizate de COMT în produse catecol monometilate inactive. Exemple de medicamente care suferă o o-metilare semnificativă de către COMT la om includ antihipertensiv (S)(-)a-metildopa (Aldomet), [470 - 471 agentul] antiparkin sonism (S)(-)-dopa (levodopa), [472 izoproterenol] (Isu-prel), [4 "] (4747 doxtamină). Studentul ar trebui să noteze asemănările structurale marcate dintre aceste medicamente și catecolaminele endogene, cum ar fi norepinefrina și dopamina. În cele patru medicamente de mai sus, COMT O-metilează selectiv numai OH fenolic la C-3. Latia de bismetie nu are loc. Metaboliți catecol proveniți din hidroxilarea aromatică a fenolilor (de exemplu, 2-hidroxilarea I7a-etinilestradiolului)" [4, 55] și din oxidul de arenă dihi-

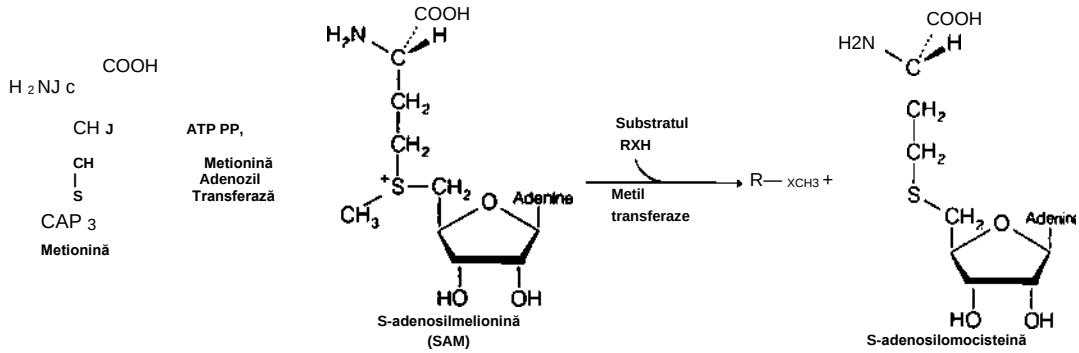


Figura 4-17 ■ Conjugarea substraturilor exogene şi endogene *(RXH)* prin metilare.

Calea drodiol-catcchol (secţiunea de mai sus despre oxidarea moicticilor aromatici. de exemplu, metabolitul catecol al fenitoinei) [475] suferă de asemenea O-metilare. Substraturile supuse O-mctilare de către COMT trebuie să conţină o grupare 1,2-dihidroxi aromatică (grup catecol). Derivaţii de rezorcinol (1,3-dihidroxibenzen) sau p-hidrochinonă (1,4-dihidroxibcnzenc) nu sunt substraturi pentru COMT. Acest lucru explică de ce izoproterenolul este supus unei [extinde] O-mctilare . [346]

Ocazional, s-a raportat că fenolii sunt supuşi colibei de O-metilalion doar într-o măsură minoră. [468] Un exemplu interesant implică conversia morfinei în derivatul său O-mcthylatcd, codeina, la om. Acest metabolit se formează în cantităţi semnificative la subiecţii toleranţi şi poate reprezenta până la 10% din doza de morfină. [476]

Deşi N-metilarea aminelor endogene (de exemplu, tamina lui. norepinefrina) are loc în mod obişnuit, biotransformarea xenobioticelor care conţin nitrogcn în taboliţi N-metilaţi are loc doar într-o măsură limitată. Unele exemple raportate includ N-metilarea antiviralului şi a agentilor antiparkinsonismului47 în câini · N-metilarea in vitro a norefedrinei în preparate pulmonare de iepure. [468] Are loc şi N-metilarea atomilor de azot prezenţi în compuşii heterociclici (de exemplu, derivaţi de piridină). De exemplu, azotaţii piridinil din nicotine ' 87'188 şi [acidul] nicotinic [478] sunt N-mtilati pentru a produce produşi de amoniu cuaternar ·

Medicamente care conţin tiol, cum ar fi propiltiouracil, [474] 2, 3-dimcrcapto-1-propanol (BAL). [480] si 6-mercaptopur- inc. De asemenea, s-a raportat că [481.482] suferă S-mctilare.

FACTORI CARE AFECTEAZĂ METABOLISMUL MEDICAMENTULUI

Medicamentele şi xenobioticele sunt adesea metabolizate prin mai multe căi diferite de fază I şi faza II pentru a da un număr de metaboliţi. Cantitatea relativă a oricărui metabolit anume este determinată de concentraţia şi activitatea enzimei (enzimelor) responsabile de biotransformare. Viteza de metabolizare a unui medicament este deosebit de importantă pentru - acţiunea sa farmacologică, precum şi pentru toxicitatea sa. De exemplu, dacă rata de metabolizare a unui medicament este scăzută, aceasta în general

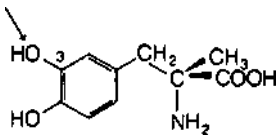
creşte intensitatea şi durata acţiunii medicamentului. În plus, eliminarea metabolică scăzută poate duce la acumularea de niveluri toxice ale medicamentului. În schimb, o rată crescută a metabolismului scade intensitatea şi durata acţiunii, precum şi eficacitatea medicamentului. Mulţi factori pot afecta metabolismul medicamentelor şi sunt discutaţi în secţiunile următoare. Acestea includ vârsta. specie şi tulpină, factori genetici sau ereditari, sex. inducerea enzimatică şi inhibarea enzimatică. [32 ' 483 _ 486]

Diferenţele de vârstă

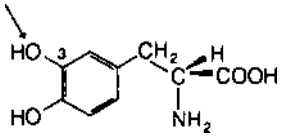
Diferenţele legate de vârstă în metabolismul medicamentelor sunt, în general, destul de evidente la nou-născut. [487 ' 488] La majoritatea animalelor fetale şi nou- născute, enzimele oxidative şi conjugative nedezvoltate sau deficitare sunt responsabile în principal pentru capacitatea metabolică redusă observată. În general, capacitatea de a efectua reacţii metabolice creşte rapid după naştere şi se apropie de nivelul adultului în aproximativ 1 până la 2 luni. O ilustrare a influenţei vârstei asupra metabolismului medicamentelor este observată în durata de acţiune (timp de somn) a hexobarbilalului la şoarecii nou-născuţi şi adulţi. [484] Când i se administrează o doză de 10 mg/kg greutate corporală, şoarecele nou-născut doarme mai mult de 6 ore. În schimb, şoarecele adult doarme mai puţin de 5 minute când i se administrează aceeaşi doză.

capacităţile oxidative şi conjugative (de exemplu, glucuronidare) ale nou-născuţilor sunt, de asemenea, scăzute în comparaţie cu cele ale adulţilor. De exemplu, metabolismul oxidativ (citocrom P-450) al tolbutamidei pare a fi semnificativ mai scăzut la nou-născuţi. [44] „În comparaţie cu timpul de înjumătăţire plasmatică de 8 ore la adulţi, timpul de înjumătăţire plasmatică al tolbutamidei la sugari este mai mare de 40 de ore. După cum sa discutat mai sus, sugarii posedă o capacitate slabă de glucuronidare din cauza unei deficienţe a activităţii glucunmiltransfcrazei . otică rezultând aşa-numitul sindrom al bebeluşului gri [388] În mod similar, hiperbilirubinemia neonatală (sau kemicterus) rezultă din incapacitatea nou-născuţilor de [a] glucuronitar

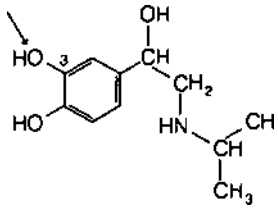
Efectul bătrâneţii asupra metabolismului medicamentelor nu a fost la fel de bine studiat. Există unele dovezi la animale şi la oameni că metabolismul drogurilor se diminuează odată cu vârsta înaintată. [441 *■]



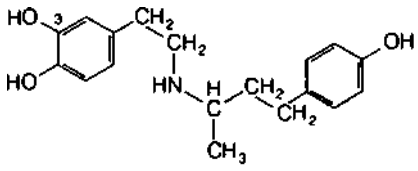
S(-)-a-Methyldopa



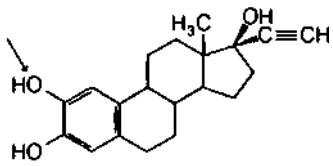
S{ -)-Dopa



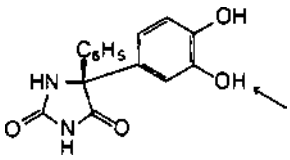
Isoproterenol



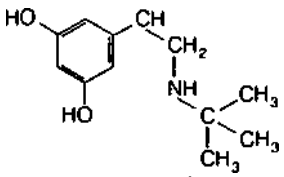
Dobutamine



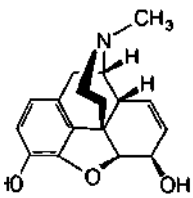
2-Hydroxy-17α-ethinylestradiol



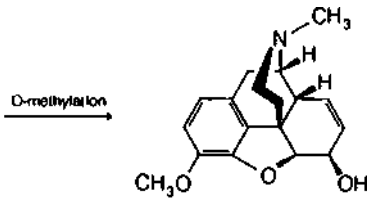
Metabolitul catecol
al fenitoinei
Terbutalină



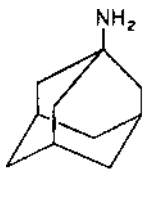
(nu este un substrat pentru CO MT)



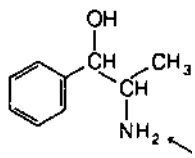
Morphine



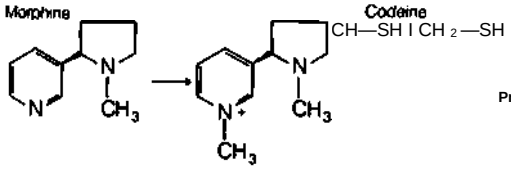
Codeine



Amantadine

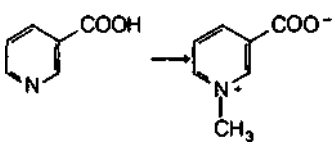


Norephedrine



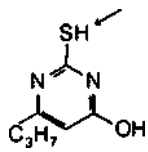
Nicotine

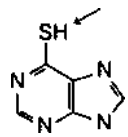
Propiltiouracil 2,3-Dimercapto-1-&Mercaptopunne
propanol (BAL)



Nicotinic Acid

Trigonelline





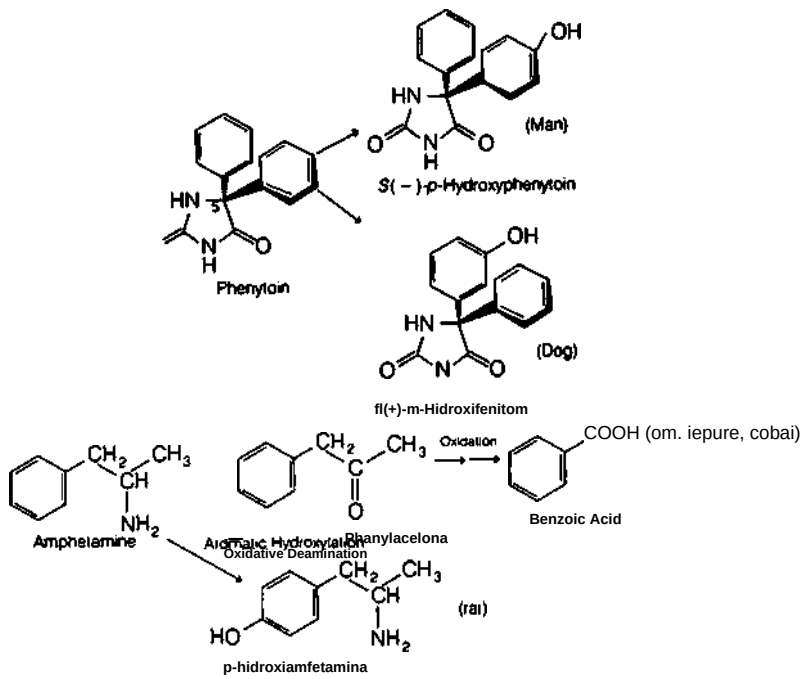
O mare parte din dovezi, totuși, se bazează pe timpii de înjumătățire plasmatică prelungit ale medicamentelor care sunt metabolizate total sau în principal de enzimele microzomale hepatice (de exemplu, antipirină, fenobarbital, acetaminofen). În evaluarea efectului vârstei asupra metabolismului medicamentelor, trebuie să se facă diferența între pierderea „normală" a activității enzimatice odată cu îmbătrânirea și efectul unui ficat bolnav de hepatită, ciroză etc., plus scăderea funcției renale, deoarece o mare parte din produsele de conjugare solubile în apă sunt excretate în ficat.

Diferențele de specii și tulpini

Metabolismul multor medicamente și compuși străini este adesea dependent de specie. Diferite specii de animale pot biotransforma un anumit xenobiotic prin căi metabolice similare sau semnificativ diferite. Chiar și în cadrul aceleiași specii, variațiile individuale (diferențele de tulpină) pot duce la diferențe semnificative într-o anumită cale metabolică Z [93] - [494] Aceasta este o problemă atunci când un nou medicament este în curs de dezvoltare. O nouă aplicare a medicamentului necesită ca dezvoltatorul să țină cont de produs pe măsură ce acesta se deplasează de la locul de administrare până la eliminarea finală din organism. Este destul de dificil să găsești modele animale adecvate pentru o boală. Este și mai greu de găsit modele animale care imită metabolismul uman al medicamentelor.

Variația speciilor a fost observată în multe reacții de biotransformare oxidativă. De exemplu, metabolismul amfetaminei are loc prin două căi principale: de aminarea oxidativă sau hidroxilarea aromatică. La om, iepure și cobai. dezaminarea oxidativă pare a fi calea predominantă; în șobolan. hidroxilarea aromatică pare a fi calea cea mai importantă. [495] Fenitoina este un alt medicament care prezintă diferențe marcate ale speciilor în metabolism. La om, fenitoina suferă oxidare aromatică pentru a produce în principal (S)(-)-p-hidroxifenitoină; în câine. oxidarea are loc pentru a da în principal *(8)(* +)-zw-hidroxi fenit oină. [496] Există o diferență dramatică nu numai în poziția (adică *meta* sau *para)* hidroxilării aromatice, ci și în care dintre cele două inele fenil (la C-5 ale fenitoinei) suferă oxidarea aromatică.

Au fost observate și diferențe de specii în multe reacții de conjugare. Adesea, aceste diferențe sunt cauzate de prezența sau absența enzimelor transferaze implicate în procesul conjugativ. De exemplu, pisicile le lipsesc enzimele glucuronil- transferază și. prin urmare, tind să conjugă - xenobioticele fenolice prin sulfatare. [497] La porci, situația este inversă: porcii nu sunt capabili să conjugă fenolii cu sulfatul (din cauza lipsei enzimelor sulfotransferaze), dar par să aibă o bună capacitate de glucuronidare. Conjugarea lui



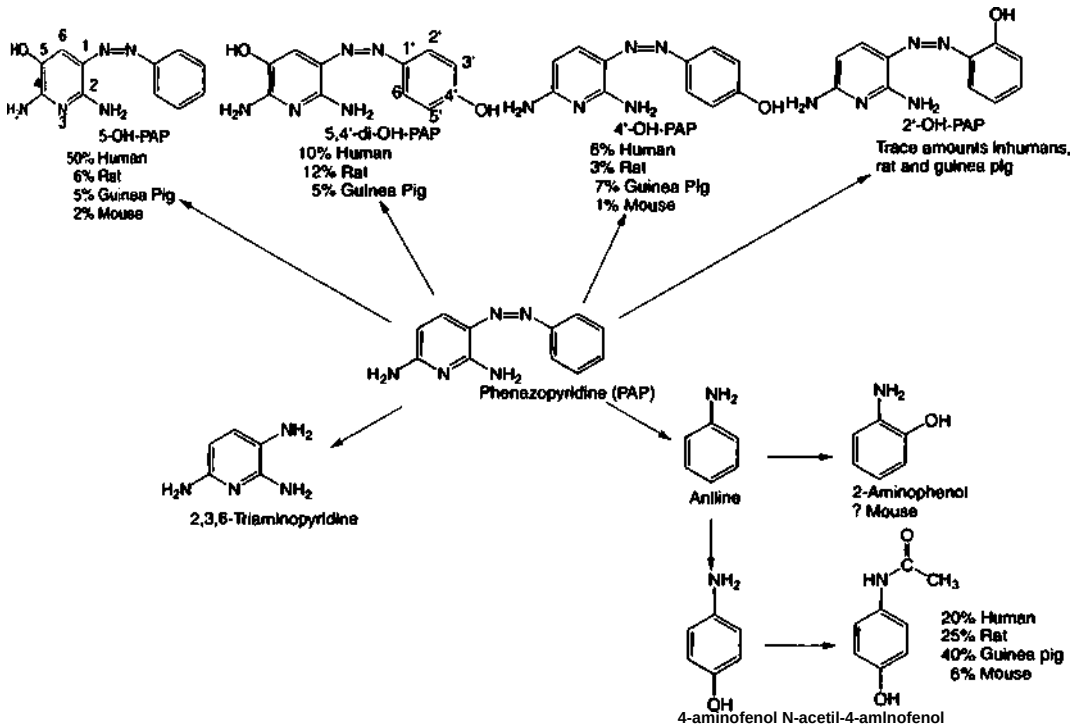


Figura 4-18 ■ Metabolismul fenazopiridinei la oameni, cobai, șobolani și șoareci.

acizii aromatici cu aminoacizi (de exemplu, glicină, glutamină) depind de specia animală, precum și de substrat. De exemplu, conjugarea cu glicină este o cale de conjugare comună pentru acidul benzoic la multe animale. La anumite păsări „de ex., rață, gâscă, curcan), totuși, glicina este înlocuită cu aminoacidul ornitic, acidul aminoacid4 * este aminoacidul ornitic . conjugarea cu glicină și glutamină la oameni și alte primate, cum ar fi iepurele și șobolanul, excretă acid fenilacetic doar ca conjugat de glicină, cum-eta . metaboliții din cobai rezultă din clivajul acestuia. Modelul de produs metabolic la om sau la cobai nu se corelează cu cel al șobolanului sau al șoarecelui (Fig. 4-18) .

Există diferențe de tulpină în metabolismul medicamentelor, în special la șoarecii și iepurii consangvini. Aceste diferențe sunt cauzate aparent de variațiile genetice ale cantității de enzime metabolizante prezente între diferitele tulpini. De exemplu, studiile Hiro indică faptul că microzomii din ficat de iepure de coadă de bumbac metabolizează hexobarbitalul de aproximativ 10 ori mai repede decât microzomii din ficat de iepure din Noua Zeelandă. [501] Diferențele interindividuale în metabolismul drag la oameni sunt luate în considerare mai jos.

Factori ereditari sau genetici

La om există diferențe individuale marcate în metabolismul mai multor dragi. [443] Multe dintre aceste genetice sau ereditare

factorii itari sunt responsabili pentru diferențele mari observate în rata de metabolizare a acestor medicamente. Exemplul citat frecvent de biotransformare a agentului antituberculos izoniazidă este discutat mai sus sub acilare. Factorii genetici par, de asemenea, să influențeze rata de oxidare a medicamentelor, cum ar fi fenitoina, fenilbutazona, dicumarolul și linia de nortriptie. [502-503] Rata de oxidare a acestor medicamente variază foarte mult între diferiți indivizi; aceste diferențe, totuși, nu par a fi distribuite bimodal, ca în acetilare. În general, persoanele care tind să oxideze rapid un medicament sunt, de asemenea, probabil să oxideze rapid alte medicamente. Numeroase studii la gemeni (identici și fraterni) și în familii indică faptul că oxidarea acestor medicamente este sub control genetic. [503]

Mulți pacienți declară că nu răspund la codeină și analogi ai codeinei. Acum se realizează că izoenzima lor CYP 2D6 nu o-demetilează cu ușurință codeina pentru a forma morfină. Acest polimorfism genetic este observat la aproximativ 8% dintre caucazieni, 4% dintre afro-americani și mai puțin de 1% dintre asiatici. [504] Polimorfismul genetic cu izoenzimele CYP este bine documentat, așa cum demonstrează numeroasele exemple din acest capitol. Există dovezi limitate de polimorfism care implică MAO-A și MAO-B. Dezechilibrele chimice observate cu unele boli psihice pot fi cauza. [204]

Diferențele de sex

Rata metabolismului xenobioticelor variază, de asemenea, în funcție de sex la unele specii de animale. O diferență marcată este

observat între femele și masculi de șobolan. Șobolanii masculi adulți metabolizează mai mulți compuși străini într-un ritm mult mai rapid decât șobolanii femele (de exemplu, N-demetilarea aminopirinei. oxidarea hexabarbitalului, glucuronidarea »-aminofenolului). Aparent . această diferență de sex depinde și de substrat, deoarece unele xcnobiotice sunt metabolizate în același ritm la șobolanii femele și masculi. Diferențele de oxidare microzomală sunt sub controlul hormonilor sexuali, în special al androgenilor, acțiunea anabolică a androgenilor pare să mărească metabolismul. [505]

Diferențele de sex în metabolismul medicamentelor par a fi specii dependente. Iepurii și șoarecii, de exemplu, nu prezintă o diferență semnificativă de sex în metabolismul medicamentelor. [505] În om. au existat câteva rapoarte despre diferențe de sex în metabolism. De exemplu, nicotina și aspirina par să fie metabolizate diferit la femei și la bărbați. [506, 507] Pe de altă parte, diferențele de gen pot deveni semnificative în ceea ce privește interacțiunile medicament-medicament bazate pe metabolismul medicamentului. Pentru femei, accentul se pune pe medicamentele utilizate pentru contracepție. Rețineți în Tabelul 4-4 că pinul rifam antibiotic . un inductor CYP 3A4, poate scurta timpul de înjumătățire al contraceptivelor orale.

TABELUL 4-4 . Interacțiuni medicament-medicament pe bază de citocrom P-450 semnificative clinic

Agent	Substraturi	Inhibitori	Inductori	Agent	Substraturi	Inhibitori	Inductori
CYP 1A2	Amitriptilina Clomipramină	Cimetidină Ciprofloxacina	Carbamazepină Fenobarbital		Imipramină Meperidină		
	Clozapină Desipramină	Claritromicină Enoxacina	Pfienitoină Primidona		Metadonă Mcxiletine		
	Fluvoxamină Haloperidol	Eritromicina Fluvoxamină	Rifampin Ritonavir		Nortriptilina Oxicodonă		
	Imipramină	Izoniazidă	Fumat		Propafenonă		
	Ropinirolc	Acid nalidixic	sunătoare		Propoxifen		
	Tacrine	Norfloxacină			Tioridazina		
	Teofilina («»-Warfarină	Trolcandomicină Zileulon			tramadol Trazodonă		
CYP2C9	Diazepam Fenitoină	Amiodarona Cloramfenicol	Carbamazepină Fenobarbital	CYP 3A4	Alfentanil Alprazolam	Amiodarona Cimetidină	Carbamazepină Efavirenz
	(«»-Warfarină	Cimetidină	Fenitoină		Amlodipină	Ciprofloxacina	Etosuximidc
		Fluconazol	Primidona		Atorvastatină	Claritromicină	Usturoi
		Fluoxetină Fluvoxamină	Rifampin Rifupcntina		Busulfan	Ciclosporină	suplimente Modafinil
		Izoniazidă			Carbamazepină	Dcluvirdină	Nevirapină
		Metronidazol Voriconazol			Cisapride Claritromicină	Diltiazem Efavirenz	Oxcarbazcpina Fenobarbital
		Zaiiriukast			Ciclosporină	Eritromicina	Fenitoină
CYP 2Cl9	Fenitoină Tioridazina	Fluoxetină Fluvoxamină	Carbamazepină Plienobarbital		Dihidroergotamina Disopiramida	Fluconazol Fluoxetină	Primidona Rifabutină
		Modafinil	Fenitoină		Doxorubicină	Fluvoxamină	Rifampin
		Omepnizol			dronabinol	grapefruit	Rifopentina
		Topiramat			Ergotamina	Indinavir	Sf. loan a câștigat
CYP 206	Amitriptilina Atomoxctina	Amiodarona Cimetidină	sunătoare		Eritromicina Estrogeni» oral	Izoniazidă Itraconazol	
	Codeina	Fluoxetină			contraceptivelor	Ketoconazol	
	Desipramină Dextrometorfan	paroxetină Chinidină			Etinilestradiol Etosuximidc	Metronidazol Miconazol	
	Donepcz.il	Ritonavir			Etoposid	Ncfazodonă	
	Doxepin Fentunvl	Sertralină			Felodipinc fentanil	Nclfinuvir Nifedipină	
	eu voi incuinide				Indinavir	Norfloxacină	
	Haloperidol Hidrocodonă				hrudipină Itraconazol	Chinină Ritonavir	

Extras din Lebien. Tl.. și Baker, DE: Pharmacist's Ixiter, decembrie 2002. DetaibDecumcni »150400 (PharmaciM'» Scrisoare utilizată ca sursă*: Harvucn. PD și Hum. JR: Drug Interaction« Analysis and Management. Vancouver. WA. Applied Thcrapeulicx. DS200. Interaction. Fapt«. Louis.

Inducția enzimatică

Activitatea enzimelor microzomale hepatice, cum ar fi sistemul de oxidază cu funcții mixte citocrom P-450, poate fi crescută semnificativ prin expunerea la diverse medicamente, pesticide, hidrocarburi aromatice policiclice și xenobiotice de mediu. Procesul prin care activitatea acestor enzime de metabolizare a medicamentelor este crescută se numește *induion enzimatic?**- [5] „ Activitatea crescută este cauzată aparent de o cantitate crescută de enzimă nou sintetizată. Inducerea enzimatică crește adesea rata metabolismului medicamentului și scade durata acțiunii medicamentului.

Agenții inductori pot crește rata metabolismului lor, precum și pe cea a altor medicamente neînrudite sau compuși străini (Tabelul 4-4).' [2] Administrarea concomitentă de Iwo sau mon: medicamentele pot duce adesea la interacțiuni medicamentoase grave ca urmare a inducției enzimatice. De exemplu, are loc o interacțiune medicamentoasă critică clinic cu fenobarbital și făina de război. [512] Inducerea enzimelor microzomale de către fenobarbital crește metabolismul warfarinei și. în consecință, scade semnificativ efectul anticoagulant. Prin urmare, dacă un pacient primește terapie anticoagulantă cu warfarină și ia fenobarbital, trebuie acordată o atenție deosebită reajustării dozei de warfarină. Reajustarea dozei este, de asemenea, necesară dacă un pacient care primește atât terapie cu warfarină, cât și fenobarbital încetează brusc să ia barbituric. Ineficacitatea contraceptivelor orale la femeile sub terapie concomitentă cu fenobarbital sau rifampină a fost atribuită metabolismului îmbunătățit al estrogenilor (cg. 17a-etinilestratliol) cauzat de inducerea fenobarbitalului [513] și rifampicinei [514] .

De asemenea, inductorii enzimelor microzomale pot îmbunătăți metabolismul compușilor endogeni, cum ar fi hononele steroidice și bilirubina. De exemplu, fenobarbitalul poate crește metabolismul cortizolului, testosteronului, vitaminei D și bilirubinei la oameni. [5] “ [1] ' [509] Metabolismul îmbunătățit al vitaminei D [t] indus de fenobarbital și fenitoină pare să fie responsabil pentru osteomalacia observată la pacienții aflați în terapie de lungă durată cu aceste două medicamente anticonvulsivante [515] Interesant este faptul că fenobarbitalul induce glucuroniltransferascul enzimelor, prin urmare, conjugarea acidului bilirubină și a enzimelor glucuhanronic. Fenobarbitalul a fost utilizat ocazional pentru tratarea hiperbilirubinemiei la nou-născuți [51] " .

Pe lângă medicamente, alte substanțe chimice, cum ar fi hidrocarburile aromatice policiclice (de exemplu, benzo)ajpiren, 3-metilcolantren) și poluanți ai mediului (de exemplu, pesticide, bifenili policlorurați. TCDD). poate induce anumite căi oxidative și. astfel, modifică răspunsul la medicamente. [508] - '"■ '" Fumul de țigară conține cantități mici de hidrocarburi aromatice policiclice, cum ar fi benzolalpiren. care sunt inductori puternici ai enzimelor microzomale ale citocromului P-450. Această inducție crește oxidarea unor medicamente la fumători. De exemplu, teofilina este metabolizată mai rapid la fumători decât la nefumători. Această diferență se reflectă în diferența marcată a timpului de înjumătățire plasmatică al teofilinei între fumători (r [1] /? 4,1 ore) și nefumători (t [1] /. 7,2 ore). [517] Alte medicamente, cum ar fi fenacetina, tazocina stilou injector (pen). și propoxifen, de asemenea, se pare că suferă un metabolism mai rapid la fumători decât la nefumători. [518] „ [520]

Expunerea profesională și accidentală la paraziți clorurati

ticidele și insecticidele pot stimula și metabolismul medicamentelor. De exemplu, timpul de înjumătățire al antipirinei la lucrătorii expuși profesional la insecticidele lindan și DDT este semnificativ mai scurt (7,7 față de 11,7 ore) decât la subiecții martor. [521] A fost raportat un caz în care un lucrător expus la insecticide clorurate nu a răspuns (adică efectul anticoagulant scăzut) la o doză terapeutică de făină de război. [522]

au fost demonstrate forme multiple (izozime) de citocrom P-450. [ı ,4 o• 42] Multe substanțe chimice induc selectiv una sau mai multe forme distincte de citocrom P-450.' [1] (Vezi Tahle 4-4.) De asemenea, inducția enzimatică poate afecta toxicitatea unor medicamente prin îmbunătățirea formării metabolice a metaboliților reactivi chimic. Deosebit de importantă este inducerea enzimelor citocromului P-450 implicate în oxidarea medicamentelor la intermediari reactivi. De exemplu, oxidarea acetaminofenului la un metabolit reactiv de imidochinonă pare să fie efectuată de o formă inductibilă de fenobarbital a citocromului P-450 la șobolani și șoareci. Numeroase studii la aceste două animale indică faptul că pretratamentul cu fenobarbital crește hepatotoxicitatea in vivo și legarea covalentă, precum și creșterea procesului de transformare a metabolitului reactiv în amestecurile de incubare microzomale . [24] " [245] - [248] Inducerea citocromului P-448 este o preocupare toxicologică deoarece această enzimă particulară este implicată în metabolismul hidrocarburilor aromatice policiclice în intermediari reactivi și cancerigeni. [811] - [52] "În consecință, bioactivarea metabolică a benzo) alpirencinogenului este realizată de către dioxidul de benzo) carcinogenic ultim. cytochrome P-448 (vezi secțiunea de mai sus despre oxidarea aromatică pentru calea de bioactivare a benzo|a|pirencului la epoxidul său de diol [52] „Astfel, devine din ce în ce mai evident că inducerea enzimatică poate crește toxicitatea unor xenohiotice prin creșterea gradului de formare a metaboliților reactivi).

Inhibarea enzimatică

Mai multe medicamente, alte xenobiotice, inclusiv grapefruitul, și eventual alte alimente pot inhiba metabolismul medicamentelor (Tabelul 4 51 ». jm-jw. ^i) metabolismul scăzut, un medicament care se acumulează adesea. conducând la acțiune prelungită a medicamentului și afecțiuni grave.

TABELUL 4-5 Interacțiuni potențiale medicament-grepfruit bazate pe inhibarea CYP 3A4 de către grapefruit

	Rezultat
Amiodarone	Biodisponibilitate crescută
Diazepam Carbamazepine	ASC crescută
	ASC crescută. concentrații plasmatice maxime și minime
Cisapride	ASC crescută
Cyclosporine, tacrolimus	ASC și concentrații de scrum crescute
Atorvastatin, simvastatin	Creșterea absorbției și a concentrațiilor plasmatice
Saquinavir	Creșterea absorbției și a concentrațiilor plasmatice

Abslractecl din Kehoe. W A.: Farmacist Ixttrr. ESTE. septembrie 2002. Demit Document #180905.
AUC. zona de sub curbă.

efecte de vers. Inhibarea enzimatică poate apărea prin diverse mecanisme. inclusiv competiția de substrat, interferența cu sinteza proteinelor, inactivarea enzimelor de metabolizare a medicamentelor. și hepatotoxicitate care duce la afectarea activității enzimatice. Unele interacțiuni medicamentoase care rezultă din inhibarea enzimatică au fost raportate la om.'"' [525] De exemplu, fenilbutazona (limitată la uz veterinar) inhibă stereoselectiv metabolismul enantiomerului mai puternic (SX-) al warfarinei. Această inhibare poate explica hipoprotrombincmia excesivă (creșterea efectului anticoagulant atât la pacienți, cât și la mulți pacienți de warfarină) Terapia cu fenilbutazonă 56 [Metabolismul] fenitoinei este inhibat de medicamente precum cloramfenicol, [disulfiram] și izoniazidă fenilbutazona [512] inhibă biotransformarea - tolhutamidei care poate duce la un răspuns hipoglicemic.

Interacțiunea grapefruit-medicament este complexă. Poate fi cauzată de bioflavonoide sau furanocumarine. Principalul bioflavonoid al fructelor de

struguri , naringina, este un inhibitor slab al CYP, dar produsul florei intestinale, naringenina. face în hibit CYP 3A4. Literatura de specialitate este foarte confuză, deoarece multe dintre studii au fost efectuate in vitro şi nu pot fi întotdeauna fundamentate în condiţii in vivo. În plus, componentele din grapefruit activează şi glicoproteina P. care ar activa pompa de eflux în mucoasa gastrică şi astfel ar interfera cu absorbţia orală a anumitor medicamente. Combinaţia dintre inhibarea enzimei CYP şi activarea glicoproteinei P poate duce la rezultate neconcludente. [526] Recomandarea generală atunci când se suspectează o interacţiune medicamentoasă este ca pacientul să evite grepfrutul şi sucul acestuia.

Factori diverşi care afectează metabolismul medicamentelor"- [<83] -*® [6]

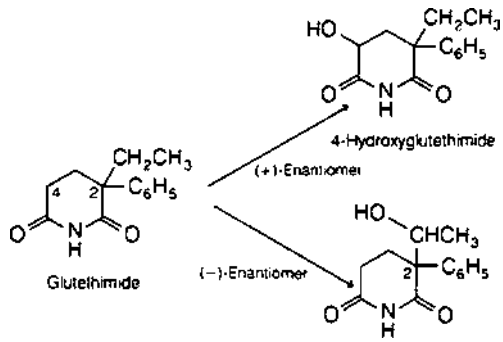
Alţi factori pot influenţa, de asemenea, metabolismul medicamentului. Factorii dietetici, cum ar fi raportul proteine-carbohidrati, afectează metabolismul câtorva medicamente. Indolii prezenţi în legume precum varza de Bruxelles, varza şi conopida şi hidrocarburile aromatice policiclice prezente în carnea de vită la grătar cu cărbune induc enzimele şi stimulează metabolismul unor medicamente. Vitaminele, mineralele, foamea şi malnutriţia influenţează, de asemenea, metabolismul medicamentelor. În cele din urmă, factorii fiziologici, cum ar fi starea patologică a ficatului (de exemplu cancerul hepatic, ciroza, hepatita), sarcina, tulburările hormonale (cg, tiroxina, steroizi) şi ritmul circadian, pot afecta semnificativ metabolismul medicamentului.

Aspecte stereochimice ale metabolismului medicamentelor

Multe medicamente (de exemplu, warfarină, propranolol, hexobarbital, glu tetimidă, ciclofosfamidă, ketamina şi ibuprofen) sunt adesea administrate sub formă de amestecuri racemice la om. Cei doi enantiomeri prezenţi într-un amestec racemic pot diferi ca activitate farmacologică. De obicei, un enantiomer tinde să fie mult mai activ decât celălalt. De exemplu, enantiomerul (S)(-) al warfarinei este de 5 ori mai puternic ca anticoagulant oral decât enantiomerul (/?)(+). [527] În unele in-

posturi. cei doi enantiomeri pot avea activităţi farmacologice total diferite. De exemplu. (+ (-«-propoxifen (Darvon)) este un analgezic, în timp ce (-)-a-propoxifen (Novrad) este un antitusiv. [59] Asemenea diferenţe de activitate între stereoizomeri nu ar trebui să fie surprinzătoare, deoarece capitolul 2 explică faptul că factorii stereochimici au, în general, o influenţă dramatică asupra modului în care molecula ţintă a medicamentului interacţionează cu receptorul ţintă, prin răspunsul farmacologic al medicamentului. În acelaşi mod, interacţiunea preferenţială a unui stereoizomer cu enzimele care metabolizează medicamentele poate duce la anticiparea diferenţelor de metabolism pentru cei doi enantiomeri ai unui amestec racemic . (-) enantiomer [529] Hidroxilaţia aliică a hexobarbitalului are loc mai rapid cu enantiomerul *R(-}* la om. [5] ” [1] Termenul *stereoselectivitate de substrat* este folosit frecvent pentru a desemna o preferinţă pentru un stereoizomer ca substrat pentru o enzimă de metabolizare sau un proces metabolic. [291]

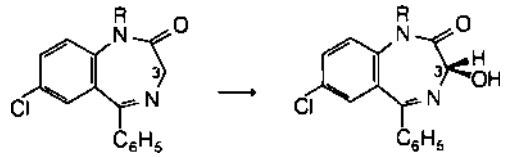
Enantiomerii individuali ai unui amestec racemic pot fi, de asemenea, metabolizaţi prin diferite căi. De exemplu, la câini, enantiomerul (+) al glutetimidei sedativ-hipnotice (Doriden) este hidroxilat în principal *la* carbonil pentru a produce 4-hidroxiglutctimidă, în timp ce enantiomerul (-) suferă hidroxilare alifatică *la* -1 a grupării sale etil C-2. [I4 "' 141] De asemenea, s-au observat diferenţe dramatice în profilul metabolic a doi enantiomeri ai warfarinei. La om, izomerul mai activ (5)(-) este 7-hidroxilat (hidroxilare aromatică), în timp ce izomerul (/?)(+) [suferă o] reducere ceto pentru a produce în principal metabolitul principal al warfarinei *(RS) alcoolul plasmatic* . - Există numeroase alte exemple de stereoselectivitate sau enantioselectivitate a substratului în metabolismul medicamentelor, exemplele prezentate [ar] trebui să fie suficiente pentru a sublinia acest aspect



Procesele de biotransformare a medicamentelor conduc adesea la crearea unui nou centru asimetric în metabolit (adică produse orenantiomerice ste reoizomerice). Formarea abolică preferenţială a unui produs stereoizomeric se numeşte *stereoselectivitate a produsului.* [2] „ Astfel, bioreducerea xenobioticelor cetonice. ca regulă generală, produce predominant un alcool stereoizomeric (vezi „Reducerea carbonului cetonelor .” de mai sus).” [6.291] Formarea preferenţială a (SX-) hidroxihexamidei din agentul hipoglicemiant acetohcx-amida [M 294] şi generarea exclusivă de 6^-naltrexol

de la naltrexonă [21]"- [21,11](a se vedea „Reducerea carbonului cetonei " pentru structură) sunt două exemple de procese de bioreducție puternic stereosclec-tbc la oameni.

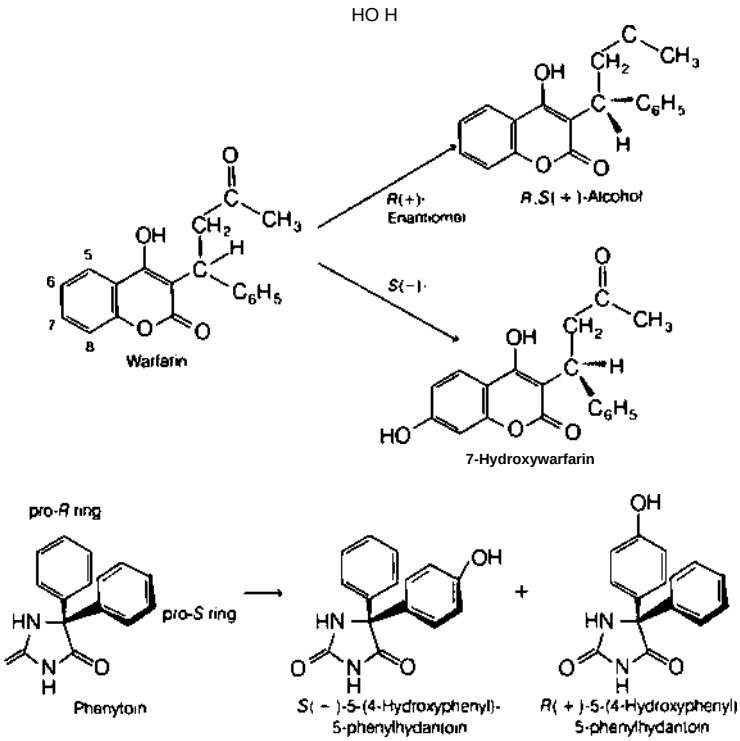
Biotransformările oxidative afișează stereoselectivitatea produsului . prea. De exemplu, fenitoina conține două inele fenil în structura sa, ambele dintre care a priori ar trebui să fie susceptibile la hidroxilare aromatică. La om, totuși, /z-hidroxilauonul apare în mod preferențial (aproximativ 90%) la inelul pro-tSFfenil pentru a da în primul rând (S)(-)-5-(4-hidroxi-fcnil)-5-fenilhidantoină. Deși celălalt inel fenil este, de asemenea, p-hidroxilatcd. apare doar într-o măsură minoră (10% l. [11] * Hidroxilarea microzomală a carbonului C-3 al diazepamului și al desmetildiazepantului (folosind preparate din ficat de șoarece) a fost raportată că procedează cu o selectivitate stereo remarcabilă pentru a produce metaboliți optic activi cu configurația absolută 3(5) . [139] Interesant este că aceste două metabo lite sunt active farmacologic și una dintre ele, oxaze pam. este comercializat ca medicament (Serax). Hidroxilarea alilica a grupului lateral Af-butenyl a pentazocinei analgezice (Talwin) conduce la doi alcooli posibili (alcooli *cis* si *trans*). La om, șoarece și maimuță, pentazocina este metabolizată - predominant în metabolitul alcoolului *trans* , în timp ce șobolanul tinde în principal să formeze alcoolul *cis* . [129 ' IW] Stereoselectivitatea produsului observată în această biotransformare implică stereoizomeri geometrici *cis* și *trans* .

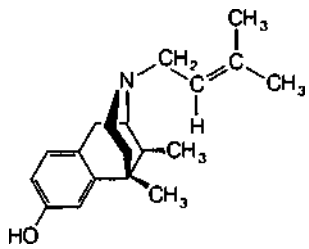


Diazepam. R = CH_3
Desmelhyldiazepam. R = H

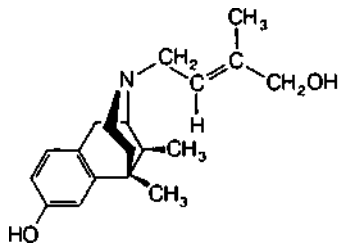
(3S) N-Methyloxazepam. R = CH. S(+
1-Oxazepam, R = H

Termenul *regioselectivitate'** [2] a fost introdus în metabolismul medicamentelor pentru a desemna metabolismul selectiv a două sau mai multe grupări funcționale similare (de exemplu, OCH), OH. NO;) sau a doi sau mai mulți atomi similari care sunt poziționați în regiuni diferite ale unei molecule. De exemplu, dintre cele patru grupări metoxi prezente în papaverină, gruparea 4-OCHj este rcgioselectiv O-demctilată la mai multe specii (de exemplu, șobolan, cobai, iepure și câine). [5] " Trimetoprim (Trimpex. Proloprim) are doi atomi de azot heterociclici sp [2] (W [1] și *N* [3] *}* în structura sa. La câini, se pare că oxidarea are loc regioselectiv la *N* [3] pentru a da 3-W-oxidul corespunzător. [2 ' 2] Nitro- reducerea grupării 7-nitro-itroindazo-i-din-i-i-i în 7. Derivatul 7-amino la șoarece și șobolan apare cu regioselectivitate ridicată [5 ' 14] Substraturile susceptibile de O-metilare prin COMT par să procedeze cu o regioselectivitate remarcabilă, așa cum este reprezentată de agentul cardiotonic dobutamina (Dobutrex).





Pentazocine



cis-Alcohol

O-mctilarea are loc exclusiv cu gruparea hidroxi fenolică la C-3. [4, 4]

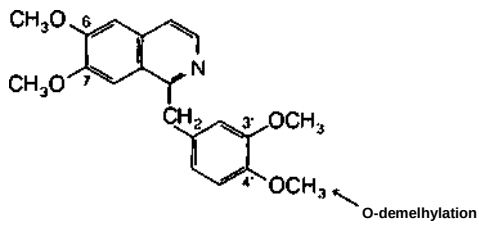
Metaboliți activi din punct de vedere farmacologic

Noțiunea tradițională conform căreia metabnlitele medicamentoase sunt inactive și nesemnificative în terapia medicamentoasă s-a schimbat dramatic în ultimii ani. Dovezile tot mai mari indică faptul că multe medicamente sunt transformate bin-transformate în metaboliți activi farmacologic, care contribuie la efectele terapeutice, precum și la efectele tnxice ale organismului părinte. Metaboliții dovediți a avea activitate terapeutică semnificativă la om sunt enumerați în Tabelul 4-4.-- [555] Medicamentul părinte din care este derivat metabolitul și procesul de biutransformare implicat sunt, de asemenea, indicați.

Hnw în mod semnificativ un metabolit activ contribuie la efectele terapeutice sau toxice atribuite medicamentului părinte depinde de activitatea sa relativă și importanța cantitativă (de exemplu, concentrația plasmatică). În plus, este determinant dacă metabolitul se acumulează după administrarea repetată (ex. desme tildiazepam la pacienții geriatrici) sau la pacienții cu insuficiență renală.

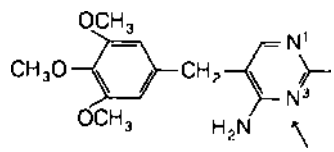
Din punct de vedere clinic, metaboliții activi sunt deosebit de importanți la pacienții cu funcție renală scăzută. Dacă excreția renală este calea principală de eliminare a metabolitului activ, atunci acumularea este probabil să apară la pacienții cu insuficiență renală. Mai ales cu medicamente precum procainamida, clofibratc. și digitoxină, trebuie avută prudență în tratarea pacienților cu insuficiență renală. [2,4IJ] Multe dintre efectele toxice observate la aceste medicamente au fost atribuite nivelurilor plasmatice ridicate ale metaboliților lor activi. De exemplu . Se crede că combinația dintre slăbiciune musculară severă și sensibilitate (minpatie) observată cu clofibratc la pacienții cu insuficiență renală este cauzată de niveluri ridicate ale acidului clorofenoxiizobutiric metabnlite activ." [6, 517] Toxicitatea cardiovasculară datorată digitoxinei și prtKainamidc la subiecții ancfrici a fost atribuită unor niveluri plasmatice ridicate de digoxină și, respectiv, A/-acetilprocainamidă, în astfel de situații, o reducere adecvată a dozei și o monitorizare atentă a nivelurilor plasmatice ale medicamentului de bază și ale metabolitului său activ.

Activitatea farmacologică a unor metaboliți a determinat mulți producători să sintetizeze acești metaboliți și să-i comercializeze ca entități medicamentoase separate (Tabelul 4-6). De exemplu . oxifenbutazona (Tandearil. Oxalid) este metabolitul p-hidroxilat din agentul antiinflamator zona fenilbuta (Butaznlidin. Azolid), nortriptilina (Aventyl) este metabnitul N-dcmelhilat din antidepresivul triciclic , triptilina (Elxapam) N-demctilat



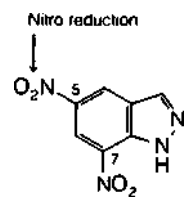
O-demelhylation

Papaverine

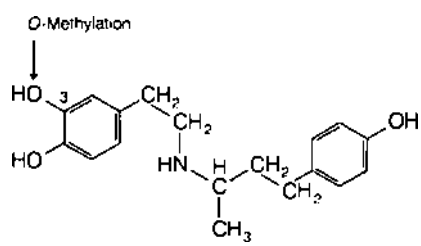


AZ-Oxide Formalion

Trimethoprim



5.7-Dmitroindazole



Dobutamme

TABELUL 4-6 Metaboliţi activi farmacologic la oameni

Metabolitul medicamentului părinte		Procesul de biotransformare
Acetohexamlde	Hidroxihexamidă	Reducere cetonă N-Demetilare N-
Acetilmetadol	Noracetilmetadol	Demetilare Conjugare cu glutation
Amitriptilină	Nortriptilină	Epoxidare Reducere aldehidă Hidroxilare
Azatioprină	6-Mercaptopurină	aromatică Hidroliza esterului Reducere
Carbamazepină	Carbamazepină-9,10-epoxid	cetonă
Hidrat de cloral	Tricloroetanol	N-Demetilatlon şi 3-hidroxilare Hidroxilare
Clorpromazină	7-Hidroxiclorpromazină	aliciclică Hidroliza esterului N-Demetilare
Clofibrat	Acid clorofenoxiizobutiric	N-Demetilare Hidroxilare benzilică O-
Cortizon	Hidrocortizon	Deetilare Hidroxilare aromatică Reducerea
Diazepam	Desmetildiazepam şi oxazepam	cetonelor
Digitoxină	Digoxină	Hidroxilarea şi oxidarea la cetonă N-
Difenoxilat	Acid difenoxilic	acetilarea
imipramină	Desipramină	Hidroxilare aromatica Hidroxilare alilica
Mephobarbltal	Fenobarbital	Reducere sulfoxid S-oxidatlon
Metoprolol	a-Hidroximetilmetoprolol	Reducerea cetonelor
Fenacetin	Acetaminofen	
Fenilbutazonă	Oxibutazonă	
Prednison Prednisolon		
Pnmidonă	Fenobarbital	
Procainamidă	N-acetilprotainamld	
Propranolol	4-Hidroxipropranolol	
Chinidină	3-Hidroxichinidină	
Sulindac	Metabolit sulfurat al sulindacului	
Tioridazină	Mesoridazină	
Warfarină	Alcoolii de warfarină	

şi metabolitul 3-hidroxilat al diazepamului (Valium), iar mezoridazina (Sercntil) este metabolitul sulfoxid al agentului antipsihotic tioridazina (Mellaril).

Antiviralele care sunt utilizate în tratarea virusului herpes simplex, virusului varicela-zoster şi/sau citomegalovirusului uman trebuie să fie bioactivate. [538] Acestea includ aciclovir, valaciclovir, penciclovir. famciclovir şi ganciclovir, care trebuie fosforilat pe lanţul lateral asemănător pentozei la derivatul trifosfat pentru a fi eficient în inhibarea enzimei ADN polimeraza. Cidovirul antiviral este eliberat ca monofospltat şi trebuie doar difosfilat pentru a fi transformat în metabolitul trifosfat activ. Antiviralele secundare nucleo care sunt utilizate în tratarea SIDA/H1V trebuie, de asemenea, să sufere o conversie metabolică similară la metabolitul trifosfat. [539] Derivatul trifosfat acţionează ca un inhibitor competitiv al enzimei, revers transcriptaza, care utilizează în mod normal forma trifosforilată a acizilor nucleici. Exemplele includ zidovudină, stavudină, zalcitabină, lamivudină. şi didanozină.

Una dintre cele mai recente utilizări ale metabolismului medicamentelor în dezvoltarea unui nou agent include exemplul oseltamivirului. un inhibitor de neuraminidază utilizat în tratarea gripei. Ro-64-0802, medicamentul principal, s-a dovedit promiţător atât împotriva virusurilor gripale A, cât şi împotriva virusurilor B in vitro, dar nu a fost foarte eficient" atunci când a fost utilizat in vivo. Pentru a îmbunătăţi biodisponibilitatea orală, esterul etilic, oseltamivir, a fost dezvoltat ca promedicament. Administrarea oseltamivirului mai lipofil a permis o bună penetrare a metabolitului activ în diferite ţesuturi, în special în tractul respirator inferior. Metabolismul are loc printr-o hidroliză simplă a esterului pentru a produce acidul carboxilic liber activ. [540]

REFERINŢE

1. Williams. R. T.: Mecanisme de deloxiculun. al 2-lea cd. New York. John Wiley & Sons. 1959.
2. Drayer. DE: Clin. Pharmacokinel 1:426. 1976.
3. Drayer. DE: Drags 24:519. 1982.
4. Jollow. D. J., el ul.: Biological Reactive Intermediates. New York. Presa Plenum. 1977.
5. Gillette. J. R . et al.: Annu. Rev. Pharmacol. 14:271. 1974.
6. Nelson. S. D.. cl al.: In Jcrina. D. M. (cd.). Concepte de metabolizare a medicamentelor. Washington. DC. Societatea Americană de Chimie. 1977. p. 155.
7. Testa. B.. şi Jenner. P.: Drag Metab. Apoc. 7:325. 1978.
8. Scăzut. LK. şi Castagnoli. N.. Jr.: În Wolff. EU (cd). Chimia medicinală a lui Burger. Partea 1.4 ed. New York. Wiley-Inlcrscicncc. 1980. p. 107.
9. Gill. EW. ci al.: Biochcm. Pharmacol. 22:175. 1973.
10. Perete. EU. şi colab.: J. Am. Chern. Soc. 94:8579. 1972.
11. Lemberger. L.: Drug Metab. Dispos. 1:641, 1973.
12. Verde. D. E.. cl al.: În Vinson. JA (cd.). Analiza canabinoizilor în huide fiziologice. Washington. DC. Societatea Americană de Chimie. 1979. p. 9.3.
13. Williams. R. T.: În Brodie, B. B. şi Gillette. JR (eds,). Concepte în Farmacologie Biochimică. Partea 2. Berlin. Springer"Verlag. 1971. p. 226.
14. Rowland. M.: În Melmon. K. L„ şi Morelli. H. F. (eds.). Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics. 2nd cd. New York. Macmillon. 1978. p. 25.
15. Benowitz. N. L.. şi Meister. W.: Clin. Phormacokinet. 3:177. 1978.
16. Connolly. ME, şi colab.: Br. J. Pharmacol. 46:458. 1972.
17. Gibaldi. M.. şi Perrier. D.: Trageţi Mctab. Apoc. 3:185. 1974.
18. Sinkulu. AA. Yalkowsky. SH: J. Pharm. Sei. 64:181. 1975.
19. Schclinc. R. R.: Pharmacol. Apoc. 25:451. 1973.
20. Peppercorn, MA şi Goldman. P.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 181: 555. 1972.
21. Percepe. GA şi Conchie. J.: În Dutton. GJ (ed.). Acid glucuronic. Gratuit şi Combinat. New York. Presa Academică. 1966, p. 301.
22. Testa. B.. şi Jenner. P.: Drag Metabolism: Aspecte chimice şi biochimice. New York. Marcel Dekker. 1976. p. 419.
23. Powis. G. şi Junsson, I.: l*hurmacol. Ther 7:297, 1979.
24. Zidar. Il. S.: Ann. Rev. Biochim. 34.595. 1965.
25. HayaishhO.: În Hayaishi.O. (CD.). Oxigenazele. New York, Academic Press. 1962. p. eu.
26. Manierare. GJ: În LaDu. B. N.. cl al. (eds). Elementele fundamentale ale metabolizării şi eliminarea medicamentelor. Baltimore. Williams şi Wilkins. 1971. p. 206.
27. Sato. R., »nd Omura. T. (eds.): Citocrom P-450. New York. Presa Academică , 1978.
28. Omura. T.. şi Sato. R.: J. Biol. Chern. 239:2370. 1964.
29. Gillette. JR: Adv. Pharmacol. 4:2 1966.
30. Nelson. DR. Koymans, L. Kamahiki. T., ct al.: Pharmacogenetics 6:1. 1996.
31. Schuetz. EG: Curt. Drug Metab. 2:139, 2001.
32. Claude. A.: În Gillette. J. R., ct al. (eds.). Microzomi şi oxidări ale medicamentelor. New

York. Presa Academică. 1969. p. 3.
33. Hansch. D.: Drug Metab. Rev. pr. 1:1 1972.
34. Ortiz din Montcllano. P.R .: Citocromul P-450. New York. Plenum Press, 1986. p. 217.
35. Estuhrook. R. W.. şi Werringloer. J.: În Jerina. D. M. (cd.). Concepte de metabolizare a medicamentelor. Washington. DC. Societatea Americană de Chimie. 1977. p. 1.
36. Trager. WF: În Jenner, P.. şi Testa. B. (eds.). Concepte în metabolismul medicamentelor. Partea A. New York. Marvel Dekker. 1980. p. 177.
37. Ullrich. V.: Sus. Scurt. Chern. 83:68. 1979.
38. Alb. R. E.. şi Coon. MJ. Annu. Pr. Biochcm. 49:315. 1980.
39. Gucngerich. F. P. (ed.): Mammalian Cytochromes P-450, voi. I si 2. Boca R'aton, FL. CRC Press. 1987.
40. Schenkman, JR şi Kupfer. D. (eds.): Hepatic Cytochrome P-450 MoniMixygcna.se System. New York. Pergamon Press. 1982.
41. împrumuturi. C. (cd.): Citocromi P450: Aspecte metabolice şi toxicologice. Boca Raton. FL. CRC Press. 1996.
42. Guengcrich. F. P.: Curt. Drug Metab. 2 93. 2001.
43. Daly. JW. el al.: Expericntia 28:1129. 1972.
44. Jerina. D. M.. şi Daly. JW: Science 185:573. 1974.
45. Kaminsky. LS: În Anders, M. W. (ed.>. Bioactivatiou of Foreign Compounds. New York. Academic Press. 1985. p. 157.
46. Walle. T.. şi Gaffney. T. E.: J. Pharmacol. Exp. Iiier. 182:83. 1972.
47. Legătură. P.: Nature 213:721. 1967.
48. Whyte. M. P.. şi Dekaban. AS: Drug Metab. Dispos. 5:63. 1977.
49. Witkin. KM. ct al.: Thcr. Medicamentul Monil. 1:11. 1979.
50. Se îmbogăţeşte. A.: Clin. Pharmacokinct. 4:153, 1979.
51. Vagabonii. JJ, cl al: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 113:481. 1955.
52. Yü. TF, et al.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 123:63. 1958.
53. Negru AE. Hayes RN. Roth BD. ct al.: Drug Metab. Dispos. 27(8):9l6. 1999.
54. Williams. MC. şi colab.: Steroizi 25:229, 1975.
55. Ranncy. RE: J. Toxicol. Mediul. Sănătate 3:139. 1977.
56. Lewis, RJ, şi colab.: J. Clin. Investi. 53:1697. 1974.
57. Daly, J.: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică. Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971. p. 285.
58. Lowenthal. DT: J Cardiova.se. Pharmacol. 2 (Supliment 1): S29. 1980.
59. Davies. DS, cl al.: Adv, Pharmacol. Thcr. 7:215. 1979.
60. Dayton. PG, cl al.: Drug Metab. Dispos. 1:742, 1973.
61. Scriitor. EE: Ann. Rev. Pharmacol. 10:77. 1970.
62. Hollister. LE, et ul.: Rcs. comun. Chim. Patologia Farmacol. 2: 330. 1971.
63. Seif. S., cl al.: J. Agric. Food Chim. 23:851. 1975.
64. Allen. JR, ct al.: Food Cosmet. Toxicol. 13:501. 1975.
65. Vinopal. JH, cl al.: Arh. Mediul. Contaminant. Toxicol. 1:122, 1973.
66. Hathway. DE (Sr. Reporter): Foreign Compound Metabolism in Mammals, voi. 4. Londra. Societatea de Chimie, 1977. p. 234.
67. Guroff, G., şi colab.. Science 157:1524. 1967.
68. Daly. J., şi colab.: Arch Biochcm. Biophys. 128:517. 1968.
69. Oh. F.: Prog. Drogul Mctah. 3:253. 1978
70. Lu. AAH, ahd Miwa. GT: Da. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20: 513. 1980.
71. Aines. BN, cl al.: Science 176:47. 1972.
72. Maguire. JH, şi colab.: Ther. Unitatea de medicamente . 1:359. 1979.
73. Harvey. DG şi alţii: Res. comun. Chim. Patologia Farmacol. 3: 557. 1972.
74. Stillwell. WG: Rcs. comun. Chim. Patologia Farmacol. 12:25, 1975.
75. Jakoby. WB.ct al.: În Arias. I. M.. und Jakoby, WB (eds.). Glntu-thionc. Metabolism şi funcţie. New York. Raven Press. 1976, p. 189.
76. Boylund. E.: În Brodie. BB şi Gillette. JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică. Partea 2. Berlin. Springer-Verlag, 1971. p. 584.
77. Brodie. BB, el al.: Proc. Nul. Acad. Sei. SUA 68:160. 1971.
78. Jollow. DJ, el al.: Pharmacology 11:151. 1974.
79. Gelboin. HV.el al.: În Jollow. DJ, ct al. (eds.). Intermediari biologici reactivi. New York. Presa Plenum. 1977. p. 98.
80. Thakkcr. DR, şi colab.: Chem. Biol. Interacţionează. 16:281. 1977.
81. Weinstein. IB, ct al.: Science 193:592, 1976.
82. Jeffrey AM. ct al.: J. Am. Chim. Soc. 98:5714. 1976.
83. Koreeda, M., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 98:6720. 1976.
84. Strauh. KM. ct al.: Proc. Nall. Acad. Sei. SUA 74:5285. 1977.
8. 5. Kasai. H., el al.: J. Am. Chim. Soc. 99:8500. 1977.
86. Chausseaud, LF: Drug Metab. Apoc. 2:185, 1973.
87. Pynnönen. S.: Thcr. Drug Munit. 1:409. 1979
88. ljdic. MJ şi Tyrcr. JH: Terapie anticonvulsivante. al 2- lea cd. Edin burg, Churchill-Livingstone. 1980. p. 142.
89. Hücker. H. B.. şi colab.: Drug Metab. Dispos. 3:80, 1975.
90. Hintze. KL. ct al.: Drug Metab. Dispos. 3:1. 1975.
91. Slack, JA şi Ford-Hutchinson. AW: Drug Metab. Dispos. 8: 84. 1980.
92. Waddell. WJ: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 149:23. 1965,
93. Scutter-Berlage. F., şi colab.: Xcnobiolica 8:413. 1978.
94. Mumicmi. J., cl al.: În Ullrich. V.. şi colab. (eds.). Microzomi şi oxidări ale medicamentelor. Oxford, Pergamon Press. 1977. p. 698.
95. Gamer, RC: Prog. Drogul Metah. 1:77. 1976.
96. Swenson. DH, şi colab.: Biochem. Biophys. Res. comun. 60:1036. 1974.
97. Swenson. DH, ct al.: Biochem. Biophys. Res. comun. 53:1260. 1973.
98. Essigman. JM. ct al.: Proc. Nall. Acad, Sei. SUA 74:1870. 1977.
99. Croy. RG şi colab.: Proc. Nall. Acad. Şase. U. S A. 75:1745. 1978.
100. Henschler. D.. şi Bonscr, G.: Adv. Pharmacol. Aici. 9:123. 1979.
101. a răspuns el. T. şi Akamatsu, K.: Biochem. Pharmacol. 24:442. 1975.
102. Metzler, M.: J. Toxicol. Aproximativ. Sănătate l(Supplj:2l. 1976.
103. Ncuman. HG şi Melzlcr. M.: Adv. Pharmacol. Thcr. 9:113. 1979.
104. Ortiz de Montcllano, PR şi Correia. MA: Anul. Rev. Pharmacol. Toxicol. 23:481. 1983.
105. Ortiz de Montcllano. PR: În Anders, MW (ed.). Bioactivarea compuşilor străini. New York. Presa Academică . 1985, p. 121.
106. DeMalteis. F.: Biochim. J. 124:767. 1971.
107. Levin, W.. el ul.: Areh. Biochcm. Biophys. 148:262. 1972.
108. Levin, W.. cl al.: Science 176:1341. 197*2.
109. Levin. W.. cl al.: Drug Mctub. Dispos. 1:275. 197 3.
IK). Ivanclich, KM. el al.: În Ullrich. V.. ct al.: (eds.). Microzomi şi oxidări ale medicamentelor. Oxford. Pergamon Press, 1977. p. 76.
111. Ortiz de Montcllano. PR, ct al.: Biochcm. Biophys. Nimic. Comun 83:132. 1978.
112. Ortiz de Montellano. PR şi colab.: Arch. Biochcm. Biophys. 197:524. 1979.
113. Ortiz, de Montcllano, PR, cl ul.: Biochemistry 21:1331. 1982.
114. Beckett, A.H. şi Rowlnnd, M.: J. Phami. Pharmacol. 17:628, 1965.
115. Dring. LG, ct al.: Biochcm. J. 116:425. 1970.
116. McMahon. RE: În Brodie. BB şi Gillcitc. JR (eds.). Concept' în Farmacologie Biochimică. Partea 2. Berlin. Springer-Verlag. 1971. p. 500.
117. Dutton, G.: În Brodie, B.B. şi Gillette, J.R. (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică. Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971. p 378.
118. Thomas. RC. şi Ikeda, GJ: J Med. Chim. 9:507. 1966.
119. Sellcy, ML. şi colab.: Clin. Pharmacol. Ieri. 17:599. 1975.
120. Sumner. DD. et ul.: Drug Metab. Eliminare 3:283. 1975.
121. Tang C.. Shou M., Mei Q.. şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 293(2) 453. 2000.
122. Borg. KO, şi colab.: Acia Pharmacol. Toxicol. 36 (Supliment. 5): 125. 1975
123. Hoffman. KJ: Clin. Phunuacokinet. 5:181. 1980.
124. Izmhergcr, I... et al.: Science 173:72. 1971.
125. Ixmbcrgcr. L. şi colab.: Science 177:62. 1972.
126. Carroll, F. !.. el al.: J. Med. Chim. 17:985. 1974.
127. Draycr. DE. ct al.: Clin. Pharmacol. Thcr. 27:72. 1980.
128. Dravcr, DE. şi colab.: Clin. Pharmacol. Ieri. 24:31. 1978
129. Bush. M, T. şi Weller. W. L: Drug Metab. Apoc. 1:249. 1972.
130. Thompson. RM. şi colab.: Drug Metab. Dispos. 1:489, 1973,

13! Htcunci. 1). D.. und Vnn Rossum, J. M ; J. Pharm. Pharmacol. 25: 762. 1973.
132 Pitlttuji. K. A . şi colab.: Biochem. Pharmacol. 18:1673, 1969.
I" I'lllnun. K. A . ct a!.: Biochcm. Pharmacol. 19:1833. 1970.
IM Millet. J A..şi Miller. E C.: În Jollow. DJ, ct al. Id.). Intermediari biologici reactivi. New York. Presa Plenum. 1977, p. 14.
135 Wink'll. PG . cl al.: Cancer Res. 36:1686. 1976.
136. Garalluii. S .ct al.: În Usdin, E., Forrest. I. (eds.). Medicamente psihoterapeutice. Partea 2 New York. Marvel Dekker. 1977. p. 1039.
13' Greenblatt. I). J., cl al.: Clin. Pharmacol. Thcr. 17:1 1975.
I3H. Yanagi. Y, el al.: Xcnobiotica 5:245. 1975.
IW. Curhclla. A., şi colab.. J. Citent. Soc. Chim. comun. 721. 1973 .
140 . . . . Kcberle. H., al .: Arh. Int. Furmacodvn. 142:117,
141 Kcherk. H., ct al.: Expcricntia 18.105,
142 Fernandes, B. şi Eymark, P.: Epilepsy, 18:169. 1977.
143 . . . . Kuhara. T. şi Matsumoto, J.: Biomed. Spectromul de masă. 1:291,
144 Majnert. EW: J Pharmacol. Exp. Acolo. 150:1 1965.
145 . Palmer, KH, şi colab.' J. Pharmacol. Exp. Acolo. 175:38, 1970.
146 . HoH'/nuinn. J. I,., şi Thompson, JA: Drap Metab. Dispos. 3:113, 1975
14 7 Carroll, F J., el al.: Drag Metab. Dispos. 5:343, 1977.
14b Toma. RC şi Judy, RW: J. Med. Chim. 15:964. 1972
149 Adams. S S. şi Buckler. JW: Clin. Rhcum. Dis. 5:359, 1979.
191 . Ludwig. BJ şi colab.: J. Med. Farmacia. Chim. 3:53. 1961.
151 Horning. MG, ct al.: Drag Metab. Dispos. 1:569. 1973.
152 . Dietetic. W.. şi colab. Arzneimittelforschung 26:572. 1976.
153 McMahon. R. Lei al.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 149:272. 1965.
154 Fuccdh. LM. cl al : J. Clin. Pharmacol. 13:68. 1973
155 Lin. DCK, ct al.: Biomed. Spectrul de masă. 2:206. 1975.
156 Wong. L K. şi Biemann. K.: Clin. Toxicol. 9:583. 1976.
h7 Toma. RC şi colab. J. Pharm. Sei. 64:1360. 1366. 1975.
158 . Gottlich. TB ct ni.: Clin. Pharmacol. Acolo. 13:436, 1972.
159 Gwmd. J. W (cd): Biological Oxidation of Nitrogen. Amsterdam, Elsevier-Olanda de Nord, 1978.
IM). Gotrod. JW: Chent. Biol. Interacționează. 7:289, 1973.
lol Ziegler, DM.ct al.: Drag Metab. Dispos. 1:314, 1973.
162 Ziegler, DM, ct ol.: Arh. Biochcm. Biophys. 150:116. 1972.
IM Gram. T. E.: În Brodie, B. B.. şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Phanttacnlugy biochimic, Partea 2. Berlin. Springer-Verlag, 1971. p. 3M
IM fluidic, B IL.ctaL: Annu. Pr. Biochcm. 27:427. 1958.
11»5 McMahon. R. E.: J. Phann. Sei. 55:457, 1966.
IMJ. Cummer. J. L . şi Scott. B.: Psychopharmavologia 8:461, 1966.
16". Nags. A. şi Johansson. R.: Arch. Pharm. (Weinheim) 290:145. 1975.
16b Gram, I.. E, cl al.: Psychopharmacotogia 54:255, 1977.
169. Collinsuorth. KA, ct al.: Circulation 50:1217. 1974.
I7II. Narang. PK. et al: Clin. Pharmacol. Acolo. 24:654. 1978.
171 Hubcll, T. C.. şi Kruychy, SJ: J. Chromatogr. 106:151, 1975.
172 Toc. R. C. cl nl.: Drags 15:331. 1978.
177 Adam. H. K.. ct aL: Biochcm. Pharmacol. 27:145, 1979.
174 Chang. T. K., ct al.: Ro. comun. Chcm. Pathol. Pharmacol. 9:391. 1974.
175 Gh/Xo. A. J . et la: Clin. Pharmacol. Thcr. 16:1066. 1974.
I"h Hammar, C G., şi colab.: Anal. Biochcm. 25:532, 1968.
177. Baken, AH, şi colab.: J. Pharm. Pharmacol. 25:188. 1973.
ITS Duc. S. L. el aL: Biomed. Spectromul de masă . 3:217. 1976.
179. Beckett. AH, şi colab.: J. Pharm. Pharmacol. 23:812. 1971.
IM Pohland. A., cl al.: J. Med. Chcm. 14:194. 1971.
IKl Brace. R. B.. ct al.: J. Med. Chcm. 11:1031. 1968.
1X2 S/ctu. H. H . şi Intwni. C. E.: J. Chromatogr. 125:503. 1976.
IX). Misra. A. L: În Adler. Ml.,ei aL (eds.). Factorii care afectează acțiunea narcoticelor. New York. Raven Press, 1978, p. 297.
IM Kamm, JJ, ci aL: J. Pharmacol Exp. Thcr. 182:507. 1972.
1X5. Kamm, J. l.ct aL: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 184:729. 197 3.
1X6. Goldberg. M. E (ed.): Proprietăți farmacologice și biochimice ale substanțelor medicamentoase, voi. 1. Washington. DC. Aviația farmaceutică americană. 1977. p. 257. 311.
1X7 Gonud. JW. şi Jenner, P.: Eseuri Toxicol. 6:35, 1975.
1X8 Beckett, A H.. şi Triggs. E. J.: Nature 211:1415, 1966.
1X9 Hudcr. Il B.. el al: Drug Metab. Dispos. 2:406. 1974.
190 Wold. JS. mid Fischer, LJ: J. Pharmacol Exp. Acolo. 183:188. 1972
191 Kaiser. C. ut al: J. Med. Chim. 15:1146, 1972.
192 Bickel. MH: Pharmacol. Apoc. 21:325. 1969.
256. Mazcl. P.. el ul.: J. Pharmucol. Exp. Acolo. 143:1. 1964.
257. Sarcionc. CEL*. J. și Stutzman. L.: Cancer Res. 20:387. I960.
258. Elion. GB, şi colab.: Proc. A.m. conf. univ. Cancer Res. 3:316. 1962.
259. Taylor. JA: Xcnobiotica 3:151. 1973.
260. Brodie. B. B.. el al.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 98:85. 1950.
193. Jenner, P.: În Gorrod, JW (cd.). Oxidarea biologică a azotului. Amsterdam. Eises ier-Olanda de Nord. 1978. p. 383,
194. Faurbye. A., el al: Am. J. Psychiatry 120:277, 1963.
195. Theobald, W., ct al.. Med. Pharmacol. Exp 15:187, 1966.
196. Coutts. R .und Beckett, AH: Drag Metab. Apocalipsa 6:51. 1977.
197. Leinweber. F. J., cl al.. J. Pharm. Sei. 66:1570. 1977.
198. Beckett. AH. şi Rowland. M.: J. Pharm. Pharmacol. I7:IO9S. 1965.
199. Caldwell. J. şi colab.: Biochcm J. 12911. 1972.
200. Wicbcr, J, cl al.: Anesthesiology 24:260, 1975.
201. Chang. T.. şi Glazko. AJ: Anesthesiology 21:401, 1972.
202. Tindell. GL. et al: Life Sei. 11:1029, 1972.
203. Franklin. R. B.. el al.- Drag Mclab. Dispos 5:223, 1977.
204. Barlctt, M. F.. şi Egger. II. P.: Fed. Pn*. 31:537. 1972.
205. Beckett. AH. şi Gibson. G. G.: Xcnobiotica 8:73. 1978.
206. Benedetti. M. S.: Fundam. Clin. Pharmacol. 15:75. 2001
207. Beckett. AH. şi Brookes. LG: J. Phann. Pharmacol. 23:288. 1971.
208. Chnralampous. K. D.. şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 145:242. 1964.
209. Charulatnpous. KD. et al.: Psychophannacologia 9:48, 1966.
210. Da. BT .. aL: J. Med. Chcm. 14:158. 1971,
211. Lămâie verde. S. şi colab.: J. Med. Chcm. 17:877. 1974 .
212. Sau. WY W.. ct nl.: Biochcm. J. 129:110. 1972
213. Vorbi. C. J., ct aL: Biochcm. Biophys. Res. Comun. 43:1204. 1971 .
214. Aşteaptă. B. şi colab.: Acta Pharm. Succica 10:493. 1973 .
215. Hucker, HB: Metub Drag . Expediere. 1:332. 1973 .
216. Vorbi. C. 11. în al.: Drag Metab. Disposition, 3:337. 1973 .
217. Wnghl, J., şi colab.; Xennbiotica 7:257, 1977
218. Gal. J., şi colab.: Res. comun. Chim. Pathol. Pharmacol. 15:525. 1976.
219. Beckett. AH şi Bélanger. PM: J. Pharm. Pharmacol. 26:205, 1974.
220. Belanger. P.M. şi Grcch-Bclungcr, O.: Can. J. Pharm. Sei. 12:99, 1977.
221. Wcisburger. J. H .şi Weisburgcr. EK: Pharmacol. Apoc. 25:1. 1973.
222. Miller, EC, şi Miller, JA: Pharmacol. Rev. 18:805, 1966.
223. Weisburgcr, J.H. şi Wcisburger. EK: În Brodie, BB şi Gil citesc. JR (eds.). Concepte în famuivologie biochimică , partea 2. Berlin, Springer-Verlag. 1971. p. 312.
224. Uehlekc, H.: Xcnobiotica 1:327. 1971.
225 Beckett. AH și Bélanger. PM Biochcn» Phannavol. 25:211. 1976.
226. Israili, ZH, ct al.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 187:138, 1973.
227 Biserica. M.: Pharmacol. Rev. 18:1091, 1966.
228. Lin, J.-K., colab.: Cancer Res. 35:844, 1975.
2 29. Poirer. LA, el al.: Cancer Res. 27: IWX). 1967.
230 Lm. J.-K.. cl al: Biochemistry 7:1889. 1968.
231 Lin. J.-K.. ct al: Biochemistry 8:157,3. 1969.
232 Schwartz. DE, el al.: Arzneimiltelforschung 20:1867. 1970.
233. Dagne. E. şi Castagnoli. N., Jr.: J. Med. Chcm. 15:840. 1972.
234. Essien EE. Ogonor. J. L, Cokcr HA. Bamisilc M. M: J. Pharm. Pharmacol. 39(I0):843. 1987.
235. Garrattini. S. şi colab.: Drag Metab. Apoc. 1:291. 1972.
236. Brotlwrton. PM şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 10:505. 1969.
237. Langonc, J, J., şi colab.: Biochemistry 12:5025. 1973.
238. Grochow, LB şi Colvin, M.: Clin. Phannacokinct. 4:380, 1979.
239 Colvin, M.. ct al: Cancer Res. 33:915. 1973.
240. Connors. TA, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 23:115. 1974.
241. Irving. CC: În Fishman. WH (ed.). Conjugare metabolică și hidroliză metabolică, voi. 1. New Ynrk. Presa Academică. 1970. p. 53.
242. Miller. J. şi Miller. E. C.: În Jollow. D. J., el al. (eds.). Intermediari biologici reactivi. New York. Presa Plenum. 1970, p. 6.
243. Jollow. D. J., şi colab.: J. Phannacol Exp. Thcr. 187:195, 1973.
244. Prescott, L. F.. ct al: Lancet 1:519, 1971.
245. Hinson. JA: Rev. Biochim. Toxicol. 2:103. 1980.
246. Hinson. JA , et al: Life Set 24:2133. 1979.
247. Nelson. S. D., aL: Biochem Phanmicol. 29:1617. 1980.
248. Potter, W. Z.. cl al.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 187:203. 1973.
249. Adler. TK, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 114:251. 1955.
250. Bnxlic. B. B.. şi AxclnxL J.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 97:58. 1949.
251. Duggan. DE, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 181:563. 1972.
252. Kwan. KC. şi colab.: J. Phannacokinct. Biopharm. 4:255. 1976.
253. Brogden, R. N'., ct al.: Drugs 14:163. 1977,
254. Taylor, JA, ct al: Xcnobiotica 7:357. 1977.
255. Daly. J., cl aL: Ann. N.Y.Acad . Svi. 96:37, 1962.
261. Spector. E.. şi Shidcman. F, E.: Biochcm. Pharmacol. 2:182. 1959.
262. Neal. RA: Arh. Intenție. Med. 128:118. 1971.
263. Neal. RA: Biochcm. J. 103:183. 1967.
264. Neal. RA; Pr. Biochcm. Toxicol. 2:131. 1980.
265. Gruenkc. L.. şi colab.: Res. comun. Chim. Pathol. Pharmacol. 10:221. 1975.

266. Zehnder. K., şi colab.: Biochcm. Pharmacol. 11:535. 1962.
267. Aguilar. S. J.: Dis. Nerv. Syst. 36:484. 1975.
268. Toylor. DC. ct al.: Drug McUb. Dispos. 6:21. 1978.
269. Taylor. DC: În lemn. CJ şi Simkins. MA (cdxj. International Symposium on Histamine HvRcapior Antagonists. Welwyn Garden City. Marea Britanie. Smith. Kline & French. 1973. p. 45.
270. Echipajul. MC. el al.: Xcnobiniica 2:431. 1972.
271. Huckcr. HB, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 154:176. 1966.
272. Hucker. H. B.. cl ol.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 155:309. 1967.
273. Halhway. D. E. (Sr. Reporter): Foreign Compound Metabolism in Mammals, voi. 3. Londra. Societatea de Chimie. 1975. p. 512.
274. Schwanz. MA şi Collis. S. J.: Drug Metab. Aruncaţi. 1:3 1973.
275. Siscnwine. S. F., colab.: Drug Metab. Aruncaţi. 3:180. 1975.
276. McCallum. N. K.: Experienţa 31:957. 1975.
277. McCallum. N. K.: Experientia 31:5
278. Cohen. E. N.. şi Van Dyke. RA: Metabolismul anestezicelor volatile. Lectură. MA. Addison-Wesley. 1977.
279. Cohen. E. N.. ct ol.: Anesthesiology 43:392. 1975.
280. Van Dyke. RA, şi colab.: Drug Mctob. Aruncaţi. 3:5 1975
281. Van Dyke. RA, colab.: Drug Metab. Dispos. 4:40. 1976,
282. Pohl. L.: Pr. Biochcm. Toxicol. 1:79. 1979.
283. Pohl. L.. el al.: Biochcm. Pharmacol. 27:335. 1978.
284. Pohl. L.. cl al.: Biochim. Pharmacol. 27:491. 1978.
285. Parke. D. V.: Biochimia compuşilor străini. Oxford. Per Gamon Press. 1968. p. 218.
286. Gillellc, JR: În Brodie. B. B. şi Gillclie. JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică. Partea 2. Berlin. Springer-Verlug. 1971. p. 349.
287. Bachur. N. R.; Science 193:595. 1976.
288. Vânzători. E. M.. ct al.: Clin. Pharmacol. Acolo. 13:37. 1972.
289. Pritchard. J. H. cl ol.: J. Cltrotnalogr. 162:47. 1979.
290. Osterloh. J. D. şi colab.: Drug Metab. Dispos. 8:12. 1980.
291. Jenner. P.. şi Testa, B.: Drug Mctab. Apoc. 2:117. 1973.
292. Culp. H. W.. şi McMahon. RE: J. Biol. Chcnt. 243:848, 1968.
293. McMahon. RE. et ol.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 149:272. 1965.
294. Galloway. JA, cl uL: Diabetes 16:118. 1967.
295. YU. T. F.. el al.: Metabolism 17:309. 1968.
296. Chan. KK şi colab.: J. Med. Chcnt. 15:1265. 1972.
297. Pollock. S. H.. şi Blum. K.: În Blum, K.. el al. (eds.). Alcool şi opiacee. New York. Presa Acudcmic. 1977. p. 359.
298. Chatterie. N.. ci al.: Drug Meiab. Dispos. 2:401. 1974.
299. Dayion. H.. si Inturrisi. C. E.: Drug Mctab. Dispos. 4:474. 1974.
300. Rocrig. S.. et ul.: Drug Mctab. Dispos. 4:53. 1976.
301. Malspcris. L.. ct ul.: Res. comun. Chern. Pathol. Pharmacnl. 14: 393. 1976.
302. Bachur, N.R .. şi Felsicd. RL : Drug Mctab. Aruncaţi. 4:239,
303. Echipajul. M. C.. el al.: Clin. Pharmacol. Acolo. 14:1013. 1973.
304. DiCarlo. F. J., cl al.: Xcnobiottcu 2:159. 1972.
305. Echipajul. M. C.. cl al.: Xcnobiotics 2:431. 1972.
306. DiCarlo, F.J. , şi colab.: J. Reticuloendothcl. Soc. 14:3 1973.
307. Gerhards. E.. ci ol.: Asian Endocrinol. 68:219. 1971.
308. Wright. J., el al.: Xcnobioiica 7:257. 1977.
309. Kuwui. K.. şi Baba. S.: Chcm. Phunn. Taur. (Tokio) 24:2
310. Gillette. JR.cl al.: Mol. Pharmacol. 4:541. 1968.
311. Fauturi, JR şi Brodie. BB: J. Phurmacol. Exp. Acolo. 119:197. 1957.
312. Hernandez. P. H.. cl al.: Biochcm. Pharnutcol. 16:1877. 1967.
313. Schcline. R. R.: Pharmacol. Apoc. 25:451. 1973.
314. Walker. R.: Food Cosmel. Toxicol. 8:659. 1970.
315. Min. B. H.. şi Garland. WA: J. Chromatugr. 139:121. 1977.
316. Rieder. J. şi Wendl, G.: În Gurattini. S.. el al. (eds.). Azepinele Benzodi . New York. Ruvcn Press. 1973. p. 99.
317. Conklin. J. D.. ct ul.: J. Pharm. Sei. 62:1024. 1973.
318. Cox. P. L.. ct ol.: J. Phunn. septembrie 58:987. 1969.
319. Stambaugh. J. E.. cl al.: J. Phurmacol. Exp. Acolo. 161:373, 1968.
320 Mitehord. M.: Xenobiolica 1:469. 1971.
3. 21. Glazko. AJ, cl al.: J. Pharmacol. Exp. Titlu. 96:445, 1949.
322. Smith. G. N.. şi Worrel. G. S.: Arh. Biochcm. Biophys. 24:216. 1949.
323. TrefouSl. J., cl al.: C. R. Seances Soc. Biol. Paris 190:756. 1935.
324. Jones. R. şi colab.: Food Cosmct. Toxicol. 2:447. 1966.
325. Jones. R.. ct ul.: Food Casmet. Toxicol. 4:419. 1966.
326. Ikeda. M.. si Uesugi. T.: Biochim. Pharmacol. 22:2743. 197 3.
327. Boabă de piper. MA şi Goldman. P.: J. Phurmacol. Exp. Acolo. 181: 555. 1972.
328. Das. EM : Ascunde. J. Gusiroentcrul. 9:137. 1974.
329. Schröder. H.. şi Gustafsson, B. E : Xcnobiniica 3:225. 1973.
330. Bickel. M. H.. şi Gigon. P. L.: Xcnobiotica 1:631. 1971.
331. Eldjam. L.: Ascunde. J. Clin. laborator. Investeşte 2:202. 1950.
332. Stubb. H.: Hclv. Physiol. Fapte 13:141. 1955.
333. Duggan. D. E.. cl al*.: Clin. Phurmacol. Acolo. 21:326. 1977.
334. Duggan. DE. şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 20:8. 1977.
3. 35. Kolb. HK, şi colab.: Arzncimiltclforschung 15:1292. 1965.
336. LuDu. B. N.. şi Snady. H: În Brodie. B. B.. şi Gillette. JR (cdsj. Concepts in Biochemical Pharmacology. Part 2. Berlin. Springer-Ver lag. 1971. p. 477.
337 Tânăr. W.. şi Krisch. K.: CRC Cril. Rev. Toxicol. 3:371. 1975.
338. Davison. C.: Ann. N.Y.Acad . Şase. 179:249. 1971.
339. Kogan. MJ, ct al.: Anal. Chern. 49:1965. 1977.
340. Inaba. T_n ct al.: Clin. Pharmacol. Ther. 23:547. 1978.
341. Siewort. DJ şi alţii: Life Sei. 1557. 1977.
342. Wells. R.. ct al: Clin. Chcm. 20:440. 1974.
343. Rubens. R., et al.: Arzncimiltclforschung 22:256. 1972.
344. Gugler. L. şi Jensen. C.: J. Chmnuilogr. 117:175. 1976.
345. Houin. G.. ş.a.: Eur. J. Clin. Phannucol. 8:433. 1975.
346. Sinkulu, AA şi alţii; J.Pharm. Şase. 62:1106. 1973.
347. Martin. AR: În Wilson. CO. există. (eds.). Manual de Medicină Organică şi Chimie Farmaceutică. 7ih cd. Philadelphia. J.B. Lippincott. 1977. p. 304.
348. Knirsch. AK, şi colab.: J. Infect. Dis. I27:SIO5. 1973.
349. Stella. V.: În Higuchi. T.. şi Stella. V. (eds.): Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems. Washington. DC. Societatea chimică americană . 1975. p. eu.
350. Mark., L. C.. cl al.: J. Phurmacol. Exp. Acolo. 102:5. 1951.
3. 51. Nelson, SD. cl al.: J. Pharm. Sei. 66:1180. 1977.
352. Tsukamoto. H.. el al.: Chcm. Farmacia. Taur. (Tokio) 3:459. 1955.
353. Tsukamoto. H . el al.: Chcm. Farmacia. Taur. (Tokio) 3:397, 1955.
354. Dudley. K. H.. el al.: Drug Meiab. Dispos. 6:133. 1978.
355. Dudley. K. H.. el aL: Drug Mclab. Aruncaţi. 2:103. 1974.
356. Humphrey, M. J. şi Ringrosc. P. S.: Foc de droguri. Rev. pr. 17:2 1986.
357. Kompella, U. B.. şi Lee. V. H. L.: Adv. Sexul Purenicral. 4:391.1992.
358. Moore. JA şi Wroblewski. VJ: In Fcrraiolo. B. L.. al. (eds.) Farmacocinetica şi metabolismul proteinelor. New York. Plenum Press, 1992. p. 93.
359. Duiton. G. J., cl al.: În Parke. D. V.. şi Smith. R. L. (eds.). Dru? Metabolism: Din Microbe lo Mun. Lindon. Taylor şi Francis. 1977. P-71.
360. Dutton. G. J.: În Duilon. G. J. (cd.). Acid glucuronic. Gratuit şi combinat. New York. Presa Academică. 1966. p. 186.
361. Duilon. G. D.. cl al.: Prog. Medicamentul Meiab. 1:2. 1977
362. Brunk. SF.uud Delle. M.: Clin. Pharmacol. Exp. Acolo. 16:51. 1974.
363. Berkowitz. BA, el al.: Clin. Pharmacol. Exp. Acolo. 17:629. 1975
364. Andrews. R. S.. cl al.: J Int. Med. Rc.s. 4 (Supliment. 4): 34. 1976.
365. Thies. R. L.. şi Fischer. L. J.: Clin. Chcm. 24:778. 1978.
366. Walle. T.. cl al.: Fed. Proc. 35:665. 1976.
367. Plimbare. T., ct al.: Clin. Pharmacol. Acolo. 26:167. 1979.
368. Roseman. S., cl al.: J. Am. Chcm. Soc. 76:1650. 1954.
369. Segre. E. J.: J. Clin. Pharmacol. 15:316, 1975.
370. Rubin. A., et al.: J. Phunn. Sei. 61:739. 1972.
371. Rubin. A., cl ul.: J. Pharmacol. Exp. Tlicr. 183:449. 1972.
372. Poduri. JW. cl al.: Biochcm. J. 118:47. 1970
373. Gibson. T. şi alţii; Br. J Clin. Phurmacol. 2:233. 1975.
374. Tsuichiya. T.. şi Ixvy, G.: J. Pharm. Şase. 61:800. 1972.
375. Porter. C. C.. ct ol.: Drug Meiab. Dispos, 3:189. 1975.
376. Chandhuri. N. K.. el ul.: Drug Mclab. Eliminare 4:372. 1976.
377. Silur. D. S.. şi Thornhill. DP: J. Pharmacol. Exp. Bere. 184:432 1973.
378. Lindsay. R. H.. ct al.' Farmacolog 18:113. 1976.

'79 Sitar. D S. şi Thornhill. DP: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 183:440. 1972.
— Deci Pulton. G. J. şi Illing. H. P A.: Biochcm. J. 129:5 39. 1972.
1x1 Dieterle. W.. ct al.: Arzncimiltclforschung 26:572. 1976.
'M judecător. JW. el ul.: Helv. Cuvânt. Acla 58:2512. 1975.
."83 Dieterle. W.. el al.: Eut. J. Clin. Pharmacol. 9:135. 1975.
'M Schmid R.. şi lister. R.: în Dutton. G. J. (cd.). Acid glucuronic. *ei ini) Combinate. New York, Academic Press,* 1966. p. 493.
'45 Ţine. H. E.. şi Blickenstaff. R. T.: Conjugate de hormoni steroizi. New York. Presa Academică. 1969,
.'Mi Smith. R. L: Funcţia excretorie a bilei: eliminarea tragerilor şi a substanţei toxice din bilă. Londra. Chapman şi Hull. 1973.
.'87 Stem. L. el al.: Am. J. Dis. Copil. 120:26. 1970.
•M Weiss. CE cl al.: N. Engl. J. Med. 262:787. l960.
)W Dcdgson.KS: În Parke. D. V.. şi Smith. R. L. (eds.). Metabolismul drogurilor : de la microb la om Londra. Taylor şi Francis. 1977. p. 91.
.'90 Roy. AB: În Brodie. B. B.. und Gillette. JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică. Portul 2. Berlin. Springer-Verlug. 1971. p. 536.
.'91 Williams. RT: În Bemfeld. P. (cd.). Biogeneza produselor naturale. al 2-lea cd. Oxford. Pergamon Press. 1967. p. 611.
'92 Roy. A B.; Adv. Enzimol. 22:205. 1960.
W Kuan. K C.. şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 198:264. 1976.
.'94 Stenbock. O. şi colab.: Eut. J. Clin. Pharmacol. 12:117. 1977.
395 Lin. C . et ul.: Drug Metab. Dispos. 5:234. 1977.
1% Nilsson. HT„ cl ul.: Xenobiolieu 2:363, 1972.
W Miller. RP,ct ul.: Clin. Pharmacol. Thcr. 19:284. 1976.
W Levy. G. şi colab.: Pediatrics 55:818. 1975.
.'99 James, S. P.. şi Waring. R. H.: Xcnobiotica 1:572. 1971.
•MW Tribună. H.. şi Vcstcrmark. A.: Acla Physiol. Scand. 48:88, l960.
4'1 Boyland. E.. el al.: Biochcm. J. 65:417. 1957.
■502 Roy. AB: Biochim. J. 74:49, 1960.
403 Irving.CC: InGorrod. JW (cd.). Oxidarea biologică a azotului. Amsterdam, Elsevier-Olanda de Nord. 1978. p. 325.
49 Irving. C. C.: Cancer Res. 35:2959, 1975.
405 Jackson. C. D.. şi Irving. C. C.: Cancer Res. 32:1590, 1972.
406 Hinson. JA şi Mitchell. JR: Drug Mctub. Dispos. 4:430. 1975.
407 Mulder. G. J., şi colab.: Biochem. Pharmacol. 26:189, 1977.
JOS. Weber. W.: în Brodie. B. B.. şi Gillette. JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Pun 2. Berlin. Springer-Verlag, 1971. p. 564.
4ti9. Williams. R. T. şi Millbum. P.: În Bluschko. HK l- (ed.l. MTP International Review of Science. Biochemistry Scries One. vol. 12. Rmtological and Pharmacological Biochemistry. Baltimore. University Park Press. 1975. p. 211.
410. Poduri. JW,eial.: Biochim. J. 118:47. 1970.
411. Wan.SH.şi Riegelman. S.: J. Pharm. Sei. 61:1284. 1972.
412. Von Lehmann, B., şi colab.: J. Pharm. Sei. 62:1483. 1973.
4L' Braun, G A., şi colab.: Eut. J. Pharmacol. 1:58. 1967.
414 Tatsumi, K. cl aL: Biochcm. Pharmacol. 16:1941. 1967.
415 Weber. W. W.. şi Hein. D. W.: Clin. Farmacokineta. 4:401. 1979.
416. James. MO, şi colab.: Proc. R. Sac. Împrumuta. B. Biol. Sei. 182:25. 1972.
417. Smith. R. L. şi Caldwell. J.: În Parke, D. V.. şi Smith, R. L. (eds.l. Drug Metabolism: From Microbe to Man. Londra. Taylor & Francis. 1977. p. 331.
418. Williams. R. T.: Clin. Pharmacol. Thcr. 4:234. 1963.
419 Drach. J. C . ct al.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 135:849, 1970.
•CO. Caldwell. J.: În Jenner. P.. si Testa. B. (eds.). Concepte în metabolismul medicamentelor. Pun A. New- York. Marcel Dekker. 1980. p. 211.
4]l. Jerina. DM.und Bend.JR: În Jollow. DJ,etui. (eds.). Intermediari biologici reactivi. New York. Plenum Press, 1977. p. 207.
42? Qusuaud. L. F. În Arias, L M.. şi Jakoby. W. B. (eds.). Glutathi one: metabolism şi funcţie. Neu-York. Raven Press. 1976. p. 77.
423. Ketterer. B.. Mutai. Res. 202:343. 1988.
1. 4. Manta. T. J.. Pichet!. C. B.. şi Hayes. JD (eds.): Glutation S- Transferazes and Carcinogenesis. Londra. Taylor şi Francis. 1987.
425. Fourcman. G. L. şi Rccd, D. J.; Biochimie 26:2028. 1987.
436. Rannung. I'., ct al.: Chern. Biol. Interacţionează. 20:1. 1978.
4?7. Olson. W. A., el al.: J. Null. Cancer Inst. 51:1993. 1973.
428. Călugării. T. J., şi Lau. S. S.: Toxicologie 52:1. 1988.
429. Weisburger, E. K.: Annu. Pr. Phannacol. Toxicol. 18:395. 1978.
4M). Hollingworth. R. M .ct ul.: Life Sei. 13:191. 1973.
431 Banca. G. M.. şi Murphy. SD : Toxicol. Apt. Pharmacol. 31:254. 1975.
JU. Pisa. H. G.. şi colab.: Biochcm. J. 67:607. 1957.
433. Chalmers. AH: Biochim. Pharmaueol. 23:1891. 1974.
434. a Mirandei. P. şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 187:588. 1973.
435. de Miranda, P., şi colab.: J. Phannacol. Exp. Acolo. 195:50. 1975.
436. Elion. GB : Fed. Proc. 26:898. 1967.
437. Jerina. D. M.: În Arias. IM. şi Jakoby. W. B. (eds.). Glutation: metabolism şi funcţie. New York. Raven Press. 1976. p. 267.
438. Nccdleman. P.: În Necdleman. P. (ed.l. Nitraţi organici. Berlin. Sponger- Verlag. 1975. p. 57.
439. Klaasen, C. D.. şi Fitzgerald. T. J.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 191: 548. 1974.
440. Kuss. E.. ct uL: Hoppe Seyler Z. Physiol. Chcm. 352:817. 1971.
441. Nelson. SD. et ul.: Biochim. Biophys. Res. comun. 70:1157. 1976.
442. Weber. W.: În Fishman. W. H. (cd.). Metabolie Conjugation and Met abolie Hydrolysis, voi. 3. New York, Academic Press. 1973. p. 250.
443. Williams. R. T.: Fed. Proc. 26:1029. 1967.
444. Elson. J. şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 17:134. 1975.
445. Draycr. DE. şi colab.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 146:358. 1974.
446. Mitchell, J. R., şi colab.: Ann. Intern. Med. 84:181. 1976.
447. Nelson. S. D.. ci al.: Science 193:193. 1976.
448. Jurdina. E. G. şi colab.: Clin. Pharmacol. Thcr. 19:3 39, 1976.
449. Grădină. EG, ct al.: Clin. Pharmacol. Thcr. 17:722. 1975.
450. Peters, JH. şi Levy. L.: Ann. N.Y.Acad . Şase. 179:660. 1971.
451. Reimerdcs. E.. şi Thumim. JH: ArzncimiHelforschung 20:1171. 1970.
452. Vedea. T. B„ ct al.: În Mcrkus. FWH M. (cd.). The Serum Concentration of Drugs. Amsterdam. Exccrpta Mcdiea. 1980. p. 205.
453. Garren. ER: Int. J. Clin. Pharmacol. 16.155. 1978.
454. Reidenberg. M. W.. ct ul.: Clin. Pharmacol. Thcr. 14:970. 1973.
455. Israel. ZH, şi colab.: Drug Metab. Rev. pr. 6:283. 1977 .
456. Evans. D. AP, ct al.: Clin. Pharmacol. Thcr. 6:430. 1965 .
457. Tabor. H., ct al.: J. Biol. Chim. 204:127. 1953 .
458. Sullivan. H. R.. şi Due. S. L.: J. Med. Chcm. 16:909. 1973 .
459. Sullivan. HR, şi colab.: J. Am. Chim. Murdar. 94:4050. 1972 .
460. Sullivan. HR, colab.: Life Sei. 11:1093. 1972 .
461. Drayer, D. E.. şi Reidenberg. M. M.: Clin. Pharmacol. Titrul. 22: 251. 1977.
462. Lunde. PKM. ct al.: Clin. Phurmucokinct. 2:182, 1977.
463. Kulow. W.: Farmacogenetică: ereditate şi răspunsul la medicamente. Philadelphia. W. B. Saunders. 1962.
464. Kutt. H. şi colab.. Ant. Rev. Respir. Dis. 101:377. 1970.
465. Alarcon-Segovia. D.: Drugs 12:69, 1976.
466. Reidenberg. M. M.. şi Marlin. JH: Drug Metab. Dispos. 2:71. 1974.
467. Puternic. J. M.. ct ul.: J. Pharmucokitlet. Biopharm. 3:233. 1975.
468. Axelrod. J.: În Brodie. B. B.. şi Gillette. J. R. (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică. Partea 2. Berlin. Springer-Verlag. 1971. p. 609.
469. Mttdd. S. H.: În Fishman. W. H. (cd.). Conjugare metabolică şi hidroliză metabolică, voi. 3. New York. Presa Academică, p. 297.
470. Young, JA şi Edwards. KD G.: Med. Res. 1:53. 1962.
471. Tineri. JA şi Edwards. KDG: J. Phannucol. Exp. Titrul. 145: 102. 1964.
472. Shindo. H.. ct al.: Chcm. Farmacia. Taur. (Tokio) 21:826, 1973.
473. Morgan, C. D.. ct al.: Biochcm. J. I l4:8P. 1969.
474. Weber. R.. şi Tuttle. R. R.: În Goldberg, M. E. (cd.). Proprietăţile farmacologice şi biochimice ale substanţelor medicamentoase, voi. 1. Tonă de spălat. DC. Asociaţia Farmaceutică Americană. 1977. p. 109.
475. Glazko. AJ: Drug Metab. Dispos. 1:711. 1973.
476. Börner. U.. şi Abbott, S.: Expericntia 29:180. 1973.
477. Blcidncr. WE, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 150:484, 1965.
478. Komori. Y.. und Sendju. Y.: J. Biochem. 6:163. 1926.
479. Lindsuy. R. H.. ct ul.: Biochcm. Phurmacol. 24:463. 1975.
480. Bremer, J. şi Greenberg. D. M.: Biochim. Biophys. Acta 46:217. 1961.
481. Allan. PW. şi colab.: Biochim. Biophys. Acta 114:647. 1966.
482. Elion. G. B.: Fed. Proc. 26:898. 1967.
483. Testa. B.. şi Jenner. P.: Metabolismul medicamentelor: aspecte chimice şi biochimice. New York. Marcel Dekker. 1976. p. 329-418.
484. Testa. B.. şi Jenner. P: Drug Mctub. Apoc. 12:1. 1981.
485. Murray. M.. şi Reidy. G. F.: Pharmacol. Acolo. 42:85. 1990.
486. Murruy. M.: Clin. Pharnutcokinet. 23:132. 1992.
487. Ward. R. M., uL: În Avery. G. S. (cd.). Tratamentul medicamentos. a 2-a ed. Sydney. ADIS Press. 1980. p. 76.

488. Morselli. P. L. Dispoziția de droguri în timpul dezvoltării. New York. Spectru. 1977.
489. Jondotf. WR. şi colab.: Biochcm. Pharmacol. 1:352. 1958.
49(1. Nitowsky. H. M.. şi colab.: J. Pediatr. 69:1139.1966.
491. Escrocii. J., al: Chn. Pharmacokinct. 1:2 1976
492. Escrocii. J. şi Stevenson. IH (cds,): Droguri şi bătrâni. Londra. Macmillan . 1979.
493. Williams. R. T.: Ann. N. Y. Acad. Sei 179:1 1971.
494. Williams. R. T.: În LaDu. B. N-. et al. (eds.). Elementele fundamentale ale metabolizării şi eliminarea medicamentelor. Baltimore. Williams şi Wilkins. 197). p. 187.
495. Williams. RT.et al.: În Snyder. S. H.. şi Usdin. E. (cds.). Frontiere în cercetarea catecolaminelor. New York, Pergamon Press. 1973 p. 927.
496. Majordom. 1'. C.. şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 199:82. 1976.
497. Williams. R. T.: Biochcm. Soc. Trans. 2:359. 1974.
498. Poduri. JW. ct ill.: Biochcm. J. 118:47. 1970.
499. Williams. R. T.: Fed. Proc. 26:1029. 1967.
500. Thomas. B. H şi colab. J. Pharm. Sei.. 79:321. 1990.
501. Ghiftui. R. L.. el al.: Proc. Soc Exp. Biol. Med. 118:872. 1965.
502. Kuti. H.. ct al.: Neurology 14:542. 1*762.
503. VesdL ES: Prog. Med. Genet. 9:291. 1973.
504. Pelkoncn.O..ct al.: În Pacifici.G. M,. şi Pclkoncn.O. (eds.). Variabilitatea interimară individuală a metabolismului uman al medicamentelor. New York, Taylor şi Francis. 2001. p. 269.
505. Kato. R. Drug Metab. Apoc. 3:1. 1974.
506. Beckett. A. Il., el al.: J. Pharm. Pharmacol. 23:62S. 1971.
507. Menguy. R . şi colab.: Nature 239:102. 1972,
508. Conncy. AH: Pharmacol. Apoc. 19:317. 1967.
509. Snyder. R.. şi Rcmmer. H.: Pharmacol. Thcr. 7:203. 1979.
510. Parke. D. V: În Parke. D, V. (ed.). Inducția enzimatică. Londra. Presa Plenum. 1975. p. 207.
511. Estabrook. R. W.. şi Lindentuub. E. (eds.): The Induction of Drug Metabolism. Stuttgart. Schattauer Verlag. 1979.
512. Hansten.P. D . DragIntcnictions.4thed,Philadelphia.Lea& Fcbigcr. 1979. p. 38.
513 Lenger, Il.. şi Detering. K.: îngenunchează 600. 1974
514. Skolnick. JL. ct al.. JAMA 236:1382. 1976.
515. Dent. C E. el al.: Br. Med. J. 4:69. 1970
516. Yeung. C Y.. şi Câmp. C. E.: Lancet 135. 1969.
517. Jenne. J., ct al.: Life Sei. 17:195. 1975 .
518. Noroc. EJ, ct al.: Science 175:1248. 1972 .
519. Pantuck. EJ, ct al.: Clin. Pharmacol. Thcr. 14:259. 1973 .
520. Vaughan. D. P,. şi colab.; Br. J. Clin. Pharmacol. 3:279, 1976.
521. Colmodină. B., Ct al.; Clin. Pharmacol. Thcr. 10:6.38. 1969 .
522. Jeffrey. W H.. cl al. JAMA 236:2881. 1976 .
523. Gclboin. H. V. şi Ts'o. PO P. teds.); Hidrocarburi policiclice şi cancer: mediu. Climistry. Biologie moleculară şi celulară. New York. Presa Academică. 1978.
524. VescH. ES. şi Pussananti. G. T.: Drag Mclab. Dispos. 1:402. 1973.
525. Anders. M. W . Annu. Rev. Pharmacol. 11:37. 1971
526. Kehoe. W. A,: Scrisoarea farmacistului. 18:# 180905. septembrie 2002.
527. Hewtck. D.. şi McEwen. J.: J. Pharm. Pharmacol. 25:458. 1973.
528. Casy. AF: În Burger. A. (cd.). Chimie medicinală. Pan 1. Ed. a Ill-a. New York. WHcy-Interscicnce. 1970. p. 81.
529. George. CF, şi colab.: Eur. J, Clin. Pharmacol 4.74. 1972.
530. Breimer. D. D.. şi Van Rossum. J. M : J. Pharm. Pharmacol. 25: 762. 1973.
531. Scăzut. L. K.. şi Castagnoli. N.. Jr.: Ann. Med- Cern Rep. 13:304. 1978,
532. Cap. B.. şi Jenner. P.: J. Pharm. Pharmacol. 28:731. 1976.
533. Bclpairu. F. M. el al.: Xenobiolica 5:413, 1975.
534. Woolhouse. N. M.. ct al.: Xenobiotica 3:511, 1973.
535. Draperie. D E : US Pham». (Ed. Hosp.) 5:HI5, 1980.
536 Pierides, AM. ct al.. Lancet 2:1279. 1975.
5. 37. Gabriel, R . şi Pearce. J. M. S.: Lancet 2:906. 1976
538. Gallois Montbrun. S.. Schneider. B.. Chen. Y., şi colab.: J. Biol, Chern. 277(42):39953. 2002.
539. Stein. D. S. şi Moori*. K. H.: Farmacoterapia 21(1). 11. 2001.
540. Sweeny. D. J.. Lynch. G.. Bidgood, ct al.: Drag Metab. Dispos. 28(7): 737. 20M,

LECTURĂ SELECTATĂ

Attio. A. (ed,): Conjugation Reactions in Drag Biotrnnsformution. barajul Amsterdam . Elsevier. 1978.

Anders. MW (cd.): Bioactivatinn of Foreign Compounds. New York. Presa Academică. 1985.
Basch, RC. şi Cravey. R. H/ Disposition ot Toxic Drags and Chemicals in Man. Foster City, ('A. Chemical Toxicology Institute. 1995.
Benford. DJ. Bridges, J W.. şi Gibson. GG (cds.): Trageți Metabo lism—Fnwn Molecules to Man. Londra. Taylor şi Francis. 1987.
Brodie, B, B.. şi Gillette. JR (cds.): Concepte în farmacologie biochimică . Partea 2. Berlin. Springcr-Vcrlug. 1971.
Caldwell. J.: Reacții de conjugare în metabolismul compusului străin Drag Metab. Apoc. 13:745. 1982.
Caldwell. J. şi Jakoby. WB (cds.): Baza biologică a detoxifierii New York. Presa Academică. 1983.
Caldwell. J. şi Paulson. GD (cds.): Metabolismul compusului străin. Londra. Taylor şi Francis. 1984.
Creasev. WA: Drag Disposition in Humans. New York. Oxford University Press. 1979.
DeMulteis. F şi Lock. EA (cds.): Selectivitate şi mecanisme moleculare de toxicitate. Londra. Macmillan. 1987.
Dippie. A.Michcijdu.CJ.şi Wcisburgcr. FK ; Metabolizarea substanțelor cancerigene chimice. Pharmacol. Thcr. 27:265. 1985.
Drayer. D, E.: Metaboliți activi din punct de vedere farmacologic ai dragilor şi ai altor compuşi străini. Drags 24:519. 1982.
Dutton. GJ: Glucuronidarea medicamentelor şi a altor compuşi. Boca Raton. FL. CRC Press. 1980
Estabrook. RW.şi I.indcnlaiib. E (eds.): Induction of Drag Metabolism Stuttgart. Schattauer Verlag. 1979.
Ferniiolo. BL.Mohler. MA. şiGloff.C. .O. (eds.): Protein Pharmacokinetics and Metabolism. New York. Presa Plenum. 1992.
Gibson. GG. şi Sketl. P: Introducere io Drag Metabolism Lmdnn, Chapman & Hall. 1986.
Gorrod. JW (ed.): Toxicitatea medicamentelor. Londra. Taylor şi Francis. 1979.
Gorrod. JW. şi Damani. L. A- (eds): Biological Oxidation of Nitrogen in Organic Molecules. Chichester. REGATUL UNIT. Ellis Horwood. 1985.
Gorrod. J. W . Oelschläger. H„ şi Caldwell. J. (cds.): Metabolism ol Xcnobiotic.s. Londra. Taylor & Francis. 1988.
Gram. TE (cd.): Metabolismul extrahepatic al dragilor şi altor compuşi străini. New York. SP Medical şi Științific. 1980.
Guengcrich. FP: Analiza si analiza si analiza enzimelor care metabolizeaza drag . În Hayes. AW (ed.). Principii şi metode de toxicologie. a 3-a ed. New York. Raven Press. 1994.
Guengerich. F, P. (ed.). Citocromii de mamifere P-450, voi. I si 2 Boca Raton. H. CRC Press. 1987.'
Hathway. D. E,: Mecanisme de carcinogeneză chimică. Londra. Valorile de unt . 1986.
Hodgson. E.. şi Ixvi, PE (cds.) - A Textbook of Modem Toxicology New York. Elsevier. 1987 *
Humphrey. MI şi Ringrosc. PS: Peptide şi substanțe aferente: trece în revistă absorbția, metabolismul şi excreția lor. Drug Metab. Apoc. 17: 283. 1986.
Jakoby. WB <cdj: Detoxifiere şi metabolism drag. Metode Enzimol. 77: 1981.
Jakoby. W. B, (ed,); Busis enzimatic de detoxifiere. vol. Eu şi 2- New York. Presa Academică. 1980.
Jakoby. W. B- Îndoiți. JR. şi Caidwell. J. (eds.): Metabolic Basis ol Detoxification: Metabolism ot Functional Groups. New York. Presa Academică. 1982.
Jeffrery. E. Dacă; Metabolismul tragerii umane. De la Biologia Moleculară la Man Boca Raton. FT, CRC Press. 1993.
Jenner. P.. si Testa. B.: Influența factorilor stereochimici asupra dispoziției drogurilor. Trageți Metab. Apoc. 2:117. 1973.
Jenner. P.. si Testa. B. teds.): Concepte in Drag Metabolism. Părțile A şi B. New York. Marcel Dekker. 1980. 1981
Jerinx DM (cd.): Drag Metabolism Concepts. Washington. DC. Societatea Americană de Chimie. 1977.
Jollow. DJ, cl al. (cds.): Intermediari Reactivi Biologici: Formare. Toxicitate şi inactivare. New York, Plenum Press. 1977.
Kauflman. FC (cd): Reacții de conjugare-deconjugare în tabolism şi toxicitate Drag Me. Berlin. Springer-Verlag, 1994.
Klaasen. C. D, (cd.): Casarett & Doull's Toxicology. 5 tb cd. New York, McGraw-Hill, 1996.
La Du. BN. Mandel. HG. şi Way. EL (eds): Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition, Baltimore. Williams & Wilkinx 1971.
Scăzut. LK. şi Castagnoli. N.: Drag biotransformalioane. În Wolff. .M. E (Di Binger's Medicinal Chemistry. Part 1,4lh ed. New York. Wiley- Inierwieiice, 1980. p. 107.
Mitchell. J K.. şi Horning. MG (eds.): Metabolismul şi toxicitatea medicamentelor. New York. Raven Press. 1984.
Mmb I J. şi Uu. SS: Intermediari reactivi şi Mgmtiancc lor toxicologic. Toxicologie 52:1. 1988.
Mekler. GJ (cd.): Sulfate Metabolism and Sulfate Conjugation. Londra. Taylor şi Francis. 1985.
Nelson.S D.: Factori chimici şi biologici care influențează biotransformarea medicamentelor. În Wolff. EU (ed.). Chimia medicinală a lui Burger. Partea I. al IV-lea cd. New York. Wiley-Intcrscience. 1980. p. 227.
Nelson. SD: Activare metabolică şi toxicitate medicamentoasă. J. Med. Chern. 25: 753. 1982.
Oni/dc Montellano. PR (cd.): Citocrom P-450: Structură. Mecanism şi biochimie. New York. Presa Plenum. 1986.
Pacific". GM. şi Pclkoncn O. (eds.): Inlcrindividual Variability in Human Drag Metabolism. New York. Taylor şi Francis. 2001.
Parke. D V. Biochimia compuşilor străini. New York. Perga mon Press 1968.
Parke. D V. şi Smith. RL (eds.): Drug Metabolism: From Microbe to Mun London. Taylor şi Francis. 1977.

Pânză de cort. GD, el al. (eds.): Xcnobiolic Conjugation Chemistry. Tonă de spălat . DC. Societatea Americană de Chimie. 1986.

Reid. E.. şi Leppard. JP (eds.): Izolarea şi detectarea metaboliților de droguri. New York. Presa Plenum. 1983.

Sato. R.. şi Omura. T. (eds.): Citocrom P-450. New York. Presa Academică. 1978.

Schenkmon. JB. şi Greim. H. (eds.): Citocromul P450. Berlin. Springer Verlag. 1993.

Schenkmon. JB. şi Kupfer. D. teds.): Hepatic Cytochrome P-450 Mo nooxygenase System. New York. Pergamon Press. 1982.

Siesl.G. (cd.): Metabolismul medicamentelor: abordări moleculare şi implicaţii farmacologice. New York. Presa Academică, 1985

Cântăreaţă. B.. şi Grunberger. D.: Biologia moleculară a mutagenilor şi a agenților cancerigeni. New York. Plenum Press, 1983.

Snyder. R.. şi colab. (eds.): Intermediari reactivi biologici IL Părțile A şi B. New York. Plenum Press, 1982.

Snyder. R.. şi colab. (eds.): Biological Reactive Intermediates 111: Animal Models and Human Disease. Părţile A şi B. New York. Presa Plenum. 1986.

Tagashira. Y.. şi Omura, T. (eds.): P-450 and Chemical Carcinogenesis. New York. Presa Plenum. 1985.

Testa. B.. şi Coldwell. J. (eds.): Metabolismul medicamentelor şi al altor xenobiotice. Londra. Presa Academică. 1995.

Tesla. B.. şi Jenner. P.: Metabolismul medicamentelor: aspecte chimice şi biochimice. New York. Marcel Dekker. 1976.

Timbrell. JA: Principii de toxicologie biochimică. Londra. Taylor şi Francis. 1982.

Williams, RT: Mecanisme de detoxifiere. al 2-lea cd. New York, Wiley. 1959.

CAPITOLUL 5

Prodroguri și latentație de droguri

FORREST T. SMITH ȘI C. RANDALL CLARK

ISTORIE

În 1958. Albert a inventat inițial termenul de *promedicament* și l-a folosit pentru a se referi la un compus inactiv farmacologic care este transformat de sistemul mamiferelor într-o substanță activă prin mijloace chimice sau metabolice. [1] Aceasta include atât compușii care sunt proiectați să sufere o transformare pentru a produce o substanță activă, cât și pe cei care au fost descoperiți de serendipitate pentru a face acest lucru. Aceste două situații au fost distinse de Harper, care în 1959 a introdus termenul de *latenție de droguri* pentru a se referi la medicamentele care au fost special concepute pentru a necesita bioactivare. [2]

Aceste idei au condus la dezvoltarea unui număr de medicamente utilizate în prezent, care au avantaje față de omologii lor non-promedicamente. Tipul de promedicament care trebuie produs depinde de aspectul specific al acțiunii medicamentului care necesită îmbunătățire și de tipul de funcționalitate care este prezent în medicamentul activ. În general, abordările promedicamentului sunt luate pentru a îmbunătăți acceptabilitatea pacientului a agentului (adică a reduce durerea asociată cu administrarea), a modifica absorbția, a modifica distribuția, a modifica metabolismul sau a modifica eliminarea. Natura chimică a promedicamentelor care pot fi preparate este limitată, totuși, de natura chimică a speciei active.

au fost introduși termenii *droguri dure* și *droguri ușoare* . [1, 4] Medicamentele dure sunt compuși care sunt proiectați să conțină caracteristicile structurale necesare activității farmacologice, dar într-o formă care nu este susceptibilă de transformare metabolică sau chimică. În acest fel. se evită producerea oricărui metabolit toxic și există o eficiență sporită a acțiunii. Deoarece medicamentul nu este inactivat de metabolism, acesta poate fi mai puțin ușor eliminat. Pe de altă parte, medicamentele moi sunt compuși activi care, după ce își exercită efectul farmacologic dorit, sunt proiectați să sufere inactivare metabolică pentru a da un produs netoxic. Astfel, drogurile moi sunt considerate a fi opusul prodnigurilor.

CONCEPTE DE BAZĂ

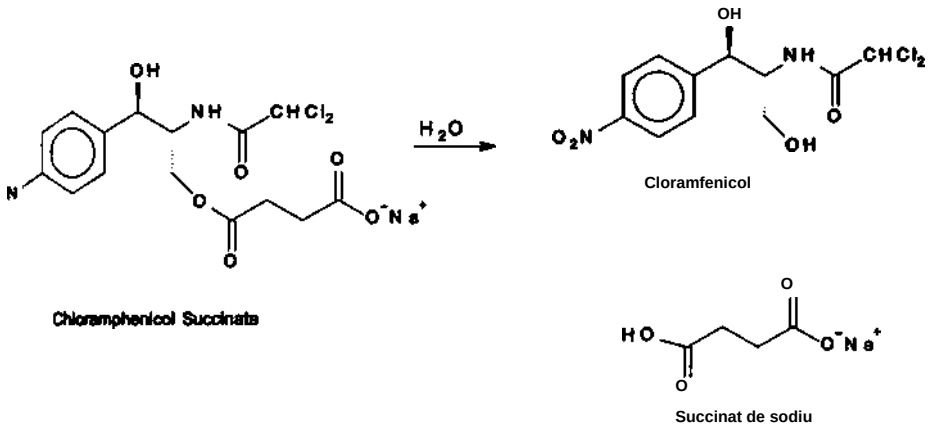
Un promedicament prin definiție este inactiv și trebuie transformat într-o specie activă în cadrul sistemului biologic. Există o varietate de mecanisme prin care această conversie poate fi realizată. În general, conversia într-o formă activă se realizează cel mai adesea prin metabolizarea enzimelor din organism. Conversia la o formă activă poate fi realizată prin mijloace chimice (cg, hidroliză sau decarboxilare), deși acest lucru este mai puțin obișnuit. Transformarea chimică nu depinde de prezența sau cantitățile relative de melaboliz-

enzimele de transformare și, prin urmare, se observă o variabilitate mai mică între pacienți în activare; deoarece astfel de compuși sunt instabili din punct de vedere chimic. totuși, depozitarea acestor compuși poate prezenta o problemă.

Promedicamentele pot fi grupate în mod convenabil în promedicamente legate de purtător și promedicamente bioprecursoare." Medicamentele pro-legate de purtător sunt medicamente care au fost atașate printr-o legătură labilă din punct de vedere metabolic la o altă moleculă, așa-numita promocitate. care nu este necesar pentru activitate, dar poate conferi o anumită proprietate dezirabilă medicamentului, cum ar fi solubilitatea crescută a lipidelor sau în apă sau eliberarea direcționată pe situs. Mai multe avantaje pot fi obținute prin generarea unui promedicament: absorbție crescută. ameliorarea durerii la locul injectării dacă agentul este administrat parenteral, eliminarea unui gust neplăcut asociat cu medicamentul, toxicitatea scăzută, inactivarea metabolică scăzută, stabilitatea chimică crescută și acțiunea prelungită sau scurtată, oricare este dorită într-un - anumit agent. Un exemplu de astfel de formă de promedicament a cloramfenicolului este oferit mai jos (Schema 5-1)/'

Administrarea unui medicament pe cale parenterală poate provoca durere la locul injectării, mai ales dacă medicamentul începe să se precipite din soluție și să afecteze țesutul din jur. Această situație poate fi remediată prin prepararea unui medicament cu solubilitate crescută în solventul administrat. Deoarece cloramfenicol are o solubilitate scăzută în apă, esterul succinat a fost preparat pentru a crește solubilitatea în apă a agentului și pentru a facilita administrarea parenterală. Esterul succinat în sine este inactiv ca agent antibacterian, așa că trebuie transformat în cloramfenicol pentru ca acest agent să fie eficient. Acest lucru se întâmplă în plasmă pentru a da medicamentul activ și succinat. Reacția de hidroliză a esterului poate fi catalizată de esterazele prezente în cantități mari în plasmă. Capacitatea de a prepara promedicamente de tip ester depinde, desigur, de prezenţa unei grupări hidroxil sau a unui fragment carboxil în molecula de medicament. Promoietatea ar trebui să fie ușor și complet îndepărtată după ce și-a îndeplinit funcția și ar trebui să fie netoxică, așa cum este într-adevăr cazul succinatului. Alegerea promoției adecvate depinde de proprietățile căutate pentru agent. Dacă este de dorit să se mărească solubilitatea în apă, atunci se folosește o promoție care conține o funcție ionizabilă sau grupări funcționale polare numcmus. Dacă. pe de altă parte, scopul este de a crește solubilitatea în lipide sau de a scădea solubilitatea în apă, o promoicitate nepolară este adecvată.

O ușoară variaţie a abordării *promedicamentului legat de purtător* este observată cu *promedicamentele reciproce* în care purtătorul are de asemenea activitate. Agentul anti neoplazic cstramustinc. care este utilizat în tratamentul cancerului de prostată, oferă un exemplu de astfel de abordare (Schema 5-2). [7] Estramustinc este compus dintr-un steroid fosforilat (I7a-estradiol) legat de un normustard (HNfC^CHaClhJ printr-o legătură carbamat. Porțiunea de steroid a moleculei ajută la concentrarea

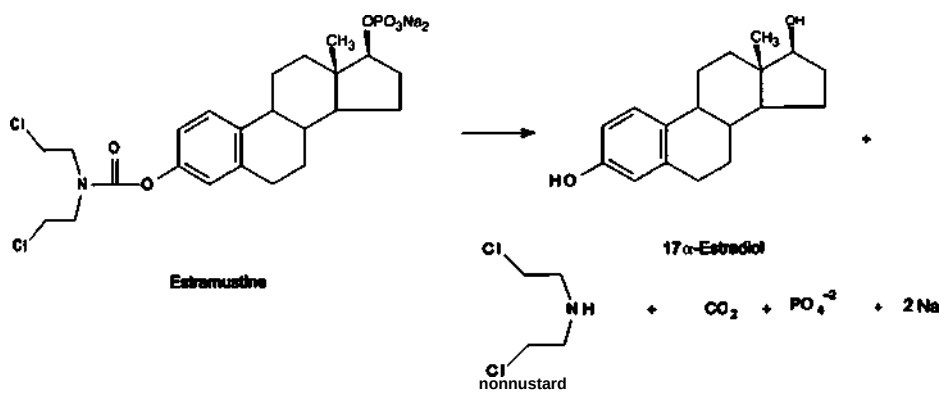


Schema 5-1 ■ Hidroliza succinatului de cloramfenicol.

medicament în prosiac, unde are loc hidroliza pentru a da normustard și CO_3. Normustardul acționează apoi ca un agent de alchilare și exercită un efect citotoxic. I7a-estradiol ako are un efect antiandrogenic asupra prostatei și. astfel, încetinește creșterea celulelor canceroase. Deoarece atât steroidul, cât și mușt arul au activitate, estramustiitul este denumit un */trading reciproc.* Rețineți că fosforilarea estradiolului poate fi utilizată pentru a crește solubilitatea în apă, care constituie, de asemenea, o modificare a promedicamentului. Ambele tipuri de esteri .carbamații și fosfații) sunt hidrolizați prin mijloace chimice sau enzimatice.

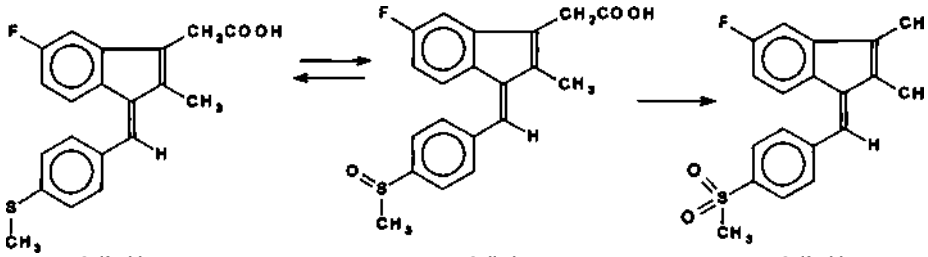
Spre deosebire de promedicamentele legate de purtător, medicamentele pro bioprecursoare nu conțin proinoietate, ci se bazează mai degrabă pe metabolism și introduc funcționalitatea necesară pentru a crea o specie activă. De exemplu, sulindacul antiinflamator nesteroidian (NSA1D) este inactiv ca sulfoxid și trebuie redus metabolic la sulfură activă (Schema 5-3>." Sulindac este administrat pe cale orală, absorbit în intestinul subțire și, ulterior , a redus la specia activă. Administrarea formei inactive are avantajul de a reduce iritația gastrointestinală (GI) asociată cu sulfura. Oxidarea metabolică ireversibilă a sulfoxidului la sulfonă poate avea loc, de asemenea, pentru a da un compus inactiv.

Deși observate mai rar, unele promedicamente se bazează pe mecanisme chimice pentru conversia promedicamentului în forma sa activă. De exemplu, hetacilina este o formă de promedicament a ampicilinei în care azotul amidic și funcționalitățile a-amino au fost lăsate să reacționeze cu acetona pentru a da un sistem ciclic imidazolidinon (Schema 5-4). [c, 'm, u] Acest lucru scade bazicitatea grupării a-amino și reduce pro-



Schema 5-2 ■ Activarea estramustmei.

Promedicament administrat



Sulfoxid (Activ) | Sulindac (Inactiv) | Sulfoxid (Inactiv)

Schema 5-3 ■ Metabolismul sulindacului.

tonație în intestinul subțire astfel încât agentul să fie mai lipofilic . În acest mod, absorbția medicamentului din intestinul subțire este crescută după administrarea orală, iar hidroliza chimică după absorbție regenerează ampicilina. Într-o astfel de abordare, fragmentul adăugat sau promoția, în acest caz acetona, trebuie să fie netoxică și ușor îndepărtată după ce și-a îndeplinit funcția.

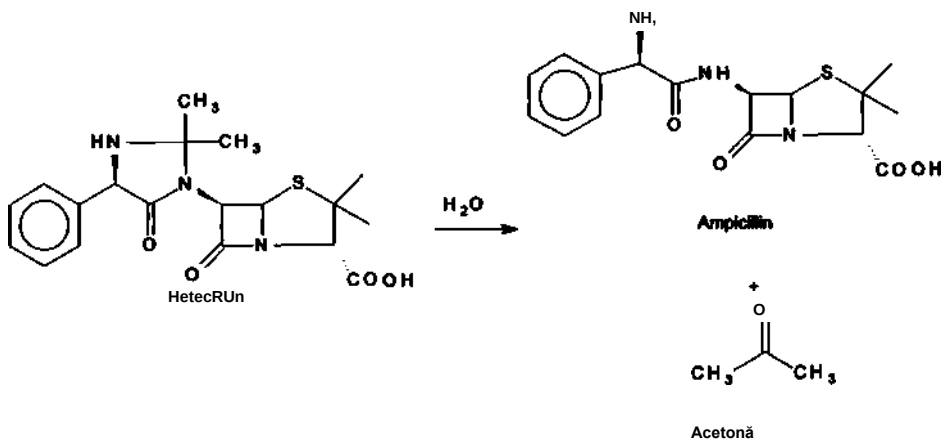
PRODURILE GRUPURILOR FUNCȚIONALE

După cum sa menționat mai sus, există o varietate de tipuri diferite de promedicamente și o discuție cuprinzătoare a fiecărui agent individual depășește scopul acestui capitol. Tipurile majore de promedicamente (grupate în funcție de grupul funcțional) și medicamentele bioprecursoare (grupate în funcție de tipul de activare metabolică), totuși, sunt discutate pe scurt mai jos.

Acizi carboxilici și alcooli

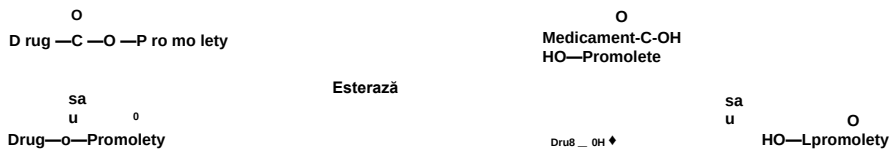
Promedicamentele agenților care conțin funcționalități de acid carboxilic sau alcool pot fi adesea preparate prin conversie într-un ester. Acesta este cel mai comun tip de promedicament din cauza cazului în care esterul poate fi hidrolizat pentru a da medicamentul activ. Hidroliza este realizată în mod normal de enzimele esterază prezente în plasmă și alte țesuturi care sunt capabile să hidroliza o mare varietate de legături esterice (Schema 5-5). [Mai] jos sunt incluse o serie de diferite tipuri de esteraze pe care le pot folosi promedicamentele:

Ester hidrolază
Lipaza
Colesterol esterază Acetilcolinesteraza Carboxipeptidază
Colinesterază



HetecRUn | Ampicillin | Acetonă

Schema 5-4 ■ Hidroliza hetacilinei.

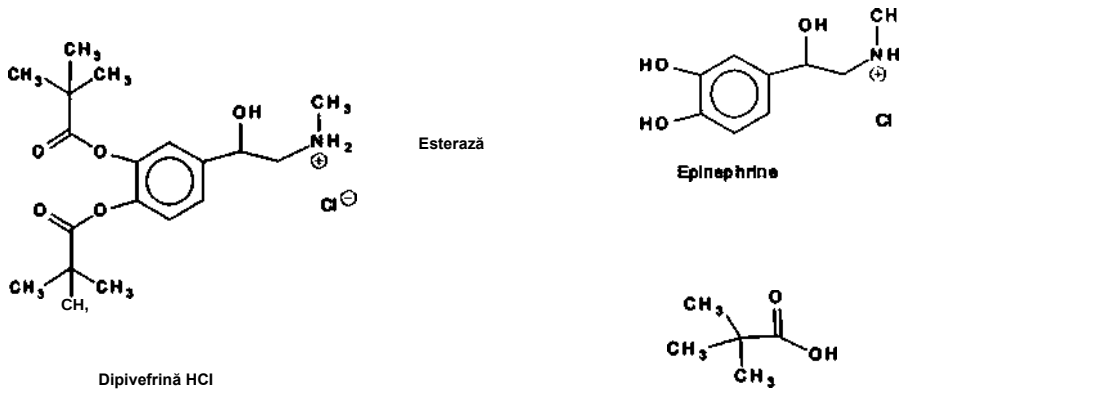


Schema 5-5 ■ Activarea produselor esterice.

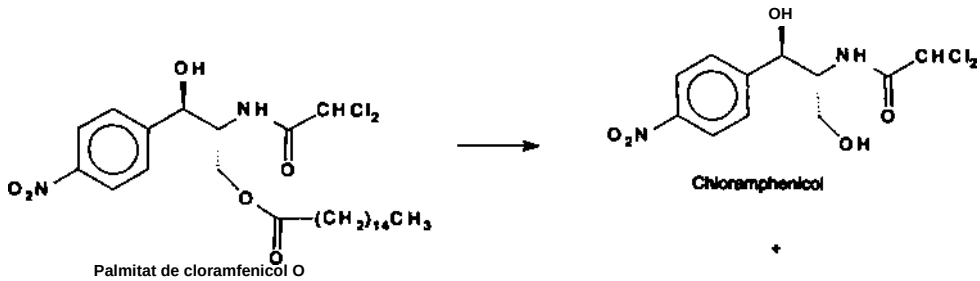
În plus față de acești agenți, microflora prezentă în intestin produce o mare varietate de enzime care pot hidroliza esterii. Hidroliza chimică a funcției ester poate avea loc, de asemenea, într-o oarecare măsură. Un factor suplimentar care a contribuit la popularitatea esterilor ca promedicamente este ușurința cu care pot fi fnnncd. Dacă molecula de medicament conține fie o funcționalitate alcool, nici acid carboxilic, un ester poate fi sintetizat cu ușurință. În mod favorabil , carboxilic sau alcool poate fi ales pentru a oferi medicamentului o gamă largă de proprietăți lipofile sau hidrofile, în funcţie de ceea ce se dorește. Manipularea proprietăților sterice și electronice ale promoiei permite controlul vitezei și extinderii hidrolizei. Aceasta poate fi o considerație importantă atunci când medicamentul activ trebuie să fie dezvăluit în punctul corect al mișcării sale prin sistemul biologic.

Când se dorește scăderea solubilității în apă, un alcool nepolar sau acid carboxilic este ales ca fragment de promedicament. Scăderea hidrofilității compusului poate aduce o serie de beneficii, inclusiv absorbție crescută, dizolvare redusă în mediul apos al stomacului și o durată mai lungă de acțiune. Un exemplu de absorbție crescută prin adăugarea unui acid carboxilic nepolar este observat cu dipivefrin HCl (Schema 5-6). Aceasta este o formă de promedicament a epinefrinei în care grupările hidroxil catecol au fost utilizate în determinarea unei legături esterice cu acidul pivalic." Agentul este utilizat în tratamentul glaucomului cu unghi deschis. Lipofilitatea crescută în raport cu epidemia.
nefrina permite agentului, atunci când este aplicat, să se deplaseze cu ușurință peste membrana ochiului și să atingă concentrații intraoculare mai mari. Hidroliza funcțiilor esterice are loc apoi în cornee, conjunctivă și umoarea apoasă pentru a genera forma activă, epinefrina. Folosirea acidului pivalic ca pro-mocitate crește volumul steric din jurul legăturii ester scissilc, ceea ce încetinește hidroliza esterului în raport cu grupurile mai puțin voluminoase, totuși permite ca această reacție să continue după ce medicamentul a traversat barierele membranare ale ochiului. În plus față de acest beneficiu, sistemul catecolului este oarecum susceptibil la oxidare, iar protejarea catecolului de către diesler previne această oxidare și inactivarea medicamentului rezultată.

Scăderea solubilității în apă a unui medicament prin formarea unui promedicament poate avea beneficii suplimentare dincolo de simpla creștere a absorbției. Un număr de agenți au un gust neplăcut atunci când sunt administrați oral. Aceasta rezultă atunci când medicamentul începe să se dizolve în gură și apoi este capabil să interacționeze cu receptorii gustativi. Acest lucru poate prezenta o problemă semnificativă, în special la pacienții pediatrici, și poate duce la complianță scăzută. Un promedicament cu solubilitate Waler redusă nu se dizolvă într-o măsură apreciabilă în gură și. prin urmare, nu interacționează cu receptorii gustativi. Această abordare a fost utilizată în cazul cloramfenicolului antibacterian . care produce un gust amar atunci când este administrat ca medicament părinte (Schema 5-7). Esterul palmitatului hidrofob nu se dizolvă într-o măsură apreciabilă în gură, așa că există puține șanse de interacțiune cu receptorii gustativi. [17]



Schema 5-6 e Hidroliza dipivefrinei HCl.



Schema 5-7 ■ Hidroliza palmitatului de cloramfenicol.

Restul ester este ulterior hidrolizat în tractul GI, iar agentul este absorbit sub formă de cloramfenicol.

Mai jos sunt enumerate o serie de alți agenți care au fost transformați în promedicamente esterice și alte tipuri de promedicamente pentru a depăși un gust neplăcut:

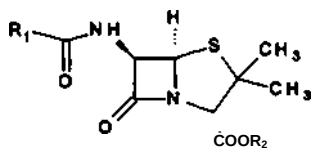
Palmitat de cloramfenicol
iV-acetil sulfisoxazol
JV-Acetil sulfametoxipiridazinc
Estolat de eritromicină
Palmitat de clindamicină

Troleandomicină

Nu toți esterii carboxilici sunt ușor hidrolizați in vivo. Inhibarea sterică în jurul esterului în unele cazuri împiedică hidrolizarea promedicamentului. Acest lucru se observă în)3-lac-lamele, în care este adesea de dorit să se mărească hidrofobicitatea agentului pentru a îmbunătăți absorbția sau a preveni dizolvarea în stomac, unde poate apărea descompunerea catalizată de acid. Esterii simpli ai fragmentului de acid carboxilic, totuși, nu sunt hidrolizați in vivo la carboxilatul activ (Schema 5-8).

O soluție la această problemă a fost utilizarea așa-numitei abordări cu dublu ester , în care un ester sau carbonat suplimentar

Esteri de penicilină

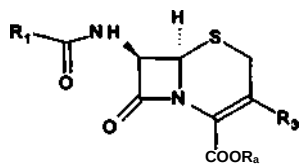


Esteraso

No Reaction

Rj = etil, propil, butil, fenil

Cephalosporin Esters



Esterase

No Reaction

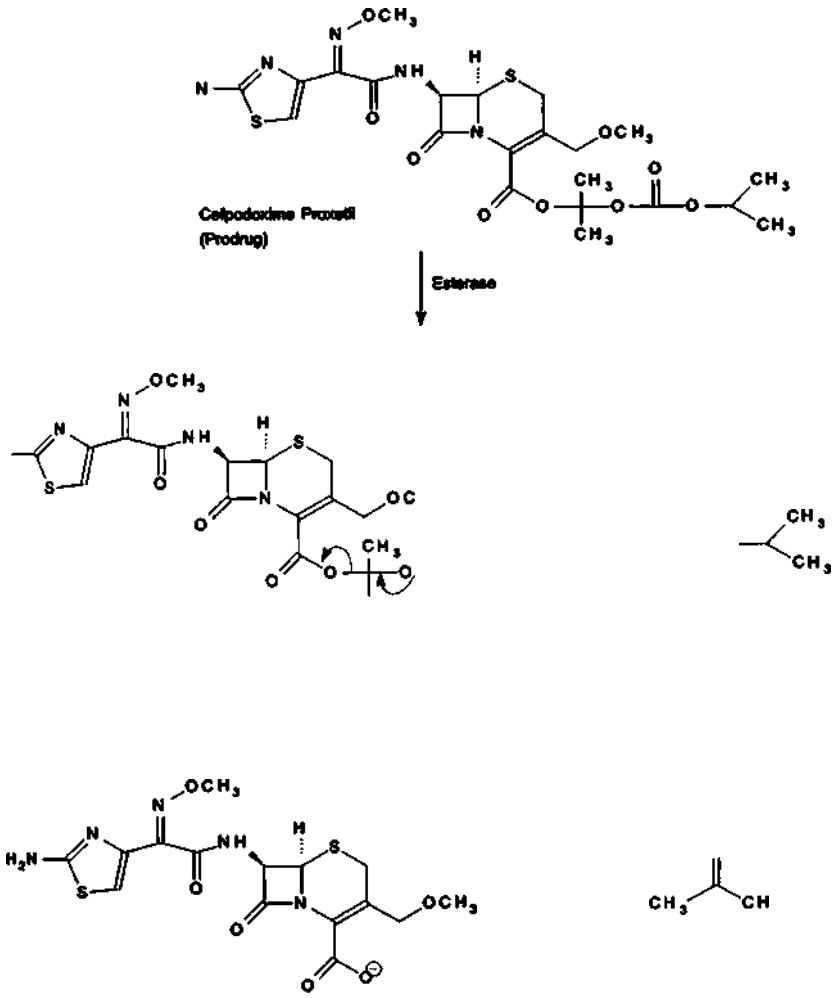
R2 - Etil, Propil, Butil, Fenil

Schema 5-8 ■ Esteri simpli ai 0-lactamelor cu rezistenţă la hidroliză enzimatică.

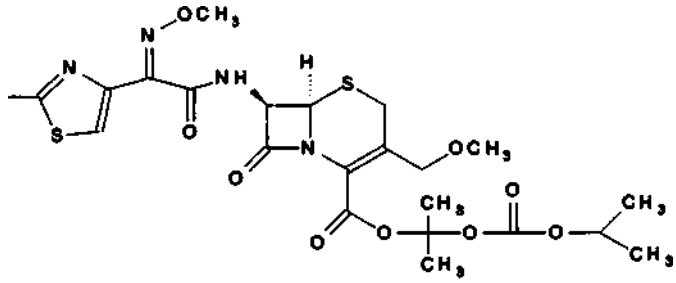
funcția este încorporată în R, substituentul ulterior îndepărtat din nucleul heterociclic. [18] - [19] Hidroliza unei astfel de funcții a avut loc cu uşurință, iar fragmentul a fost selectat astfel încât hidroliza chimică a celui de-al doilea ester să aibă loc rapid. Acest lucru se observă în cefalosporină cefpodoximc pro wil, unde a fost utilizată o funcție carbonat (Schema 5-9)?" Carbonatul este, de asemenea, susceptibil la acțiunea enzimelor esterază, iar produsul instabil suferă o reacție suplimentară pentru a da carboxilatul activ. Această abordare este frecvent utilizată pentru a îmbunătăți absorbția sau a preveni dizolvarea acidului subcat dizolvat în stomac. de aininopeniciline și de a doua și a treia generație cefalosporine (cefpodoxima proxetil a fost clasificată atât ca agent de a doua, cât și de a treia generație), astfel încât acești agenți să poată fi administrați pe cale orală (secțiunea Schema 5-10 pentru mai multe - exemple).

Pentru a crește hidrofilicitatea unui agent, au fost utilizate mai multe tipuri diferite de promedicamente esterice, inclusiv succinați, fosfați și sulfonați. Toate arc ionizate al pH-ului fiziologic și. prin urmare, crește solubilitatea în apă a agenților, făcându-i mai adecvați pentru administrare parenterală sau orală atunci când este de dorit o solubilitate ridicată în apă (Schema 5-11).

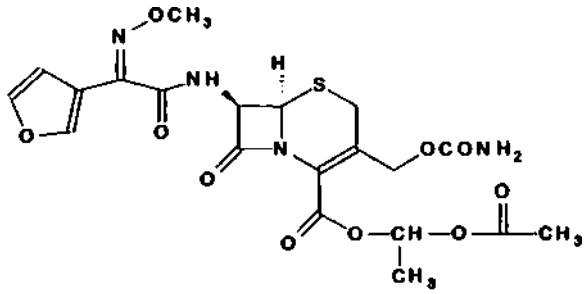
Esterii succinat care conțin un carboxilat ionizabil sunt



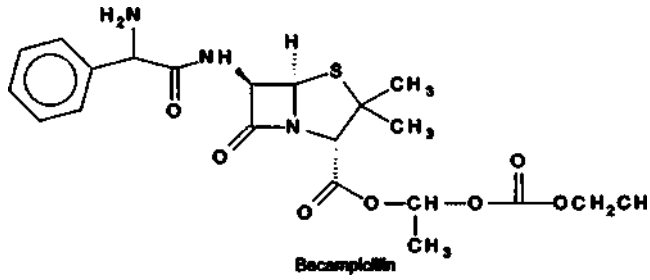
Schema S-9 ■ Mecanismul de hidroliză a cefpodoximei proxetil.



Cefpodoxime Proxetil

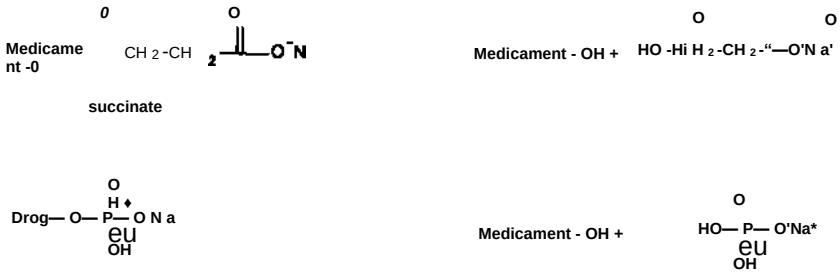


Cefuroxime Axetil



Bacampicillin

Schema 5-10 ■ Câteva exemple de esteri dubli ai ^lactamelor.



Schema 5-11 ■ Esteri de succinat și fosfat

util atunci când este necesară hidroliza rapidă in vivo a esterului funcțional ii) n. Hidroliza rapidă este legată de atacul intramolecular al carboxilatului asupra legăturii esterice, care nu necesită participarea enzimelor (Schema 5-12). Ca urmare, acești agenți pot fi oarecum instabili în soluție și trebuie dizolvați imediat înainte de administrare.

Esterii fosfatici ai alcoolilor oferă o altă metodă de creștere a solubilității în apă a unui agent. Fosfații an.* complet ionați la pH fiziologic și, în general, hidrolizați rapid in vivo de enzimele fosfatază. Ionizarea - funcției fosfat conferă stabilitate ridicată acestor derivați în soluție, iar soluțiile pentru administrare pot fi stocate pentru perioade lungi de timp fără hidroliza fosfatului. O astfel de abordare a fost folosită pentru a produce clindamicină fosfat, care produce mai puțină durere la locul injectării decât clindamicină în sine (Schema 5-13). Durerea după - administrarea parenterală este asociată cu iritația locală cauzată de solubilitatea apoasă scăzută sau de soluții foarte acide sau bazice. În cazul fosfatului de clindamicină, reducerea durerii este atribuită - solubilității crescute în apă a agentului.

Amine

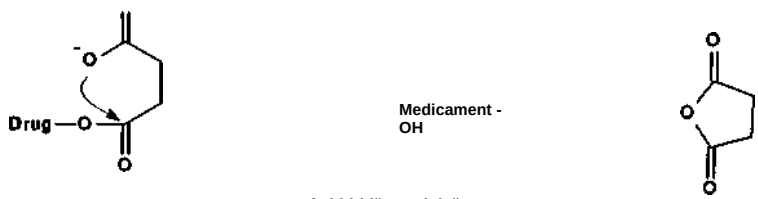
Denvatizarea aminelor pentru a da amide nu a fost utilizată pe scară largă ca strategie de promedicament din cauza stabilității chimice ridicate a legăturii amidice și a lipsei de enzime amidaze necesare pentru hidroliză. Au existat eforturi pentru încorporarea aminelor în legăturile peptidice în care pep

mareea servește la creșterea absorbției celulare prin utilizarea unui transportor de aminoacizi. Aminoacizii sunt apoi scindați de enzime peptidază specifice. O abordare mai comună a fost utilizarea bazelor Mannich ca formă de promedicament a aminelor. Bazele Mannich rezultă din reacția a două amine cu o aldehidă sau cetonă. Așa cum se vede cu hetacilină (vezi Schema 5-4). efectul formării bazei Mannich este de a scădea bazicitatea aminei și. astfel, crește lipofilitatea și absorbția .

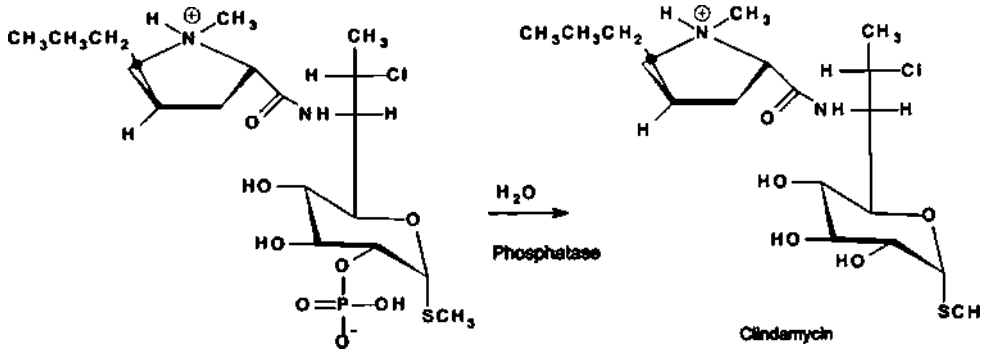
Când azotul este prezent într-o legătură amidă, este uneori de dorit să se utilizeze azotul amidic ca una dintre aminele necesare pentru a forma o bază Mannich. Această abordare a fost utilizată cu antibioticul tetraciclină - genul amidic a fost lăsat să reacționeze cu formaldehidă și pirolidină pentru a da rolitetraciclină de bază Mannich (Schema 5-l4)? [1] În acest caz, adăugarea de azot pirolidin hasic introduce o funcționalitate ionizabilă suplimentară și crește solubilitatea în apă a medicamentului de bază. Baza Mannich se hidrolizează complet și rapid în mediu apos pentru a da tetraciclina activă.

Legătura azo

Aminele au fost ocazional încorporate într-o legătură azoică pentru a produce un promedicament. De fapt, era un colorant azoic. prontosil. care a condus la descoperirea sulfonamidelor ca primele antibacteriene care au fost utilizate pentru a trata infecțiile sistemice?* Deși prontosil însuși era inactiv in vitro, era activ



Schema 5-12 a Scindarea intramoleculară a esterilor succinați.



CIndamicină fosfat

$H_S PO_4$

Schema 5-13 ■ Activarea clindamicinei prin hidroliza fosfatului.

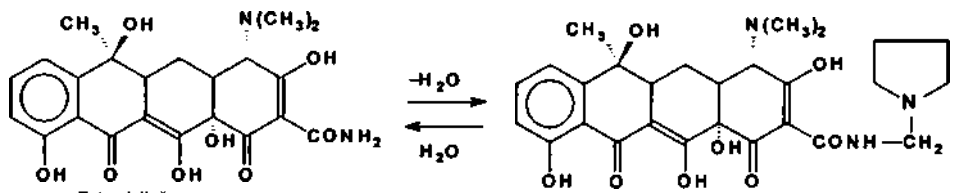
in vivo și a fost transformată de enzimele azo reductază din intestin în sulfanilamidă, specia activă (Schema 5-15).

Deși prontosilul nu mai este utilizat ca antibacterian, acest tip de legătură apare în sulfasalazină, care este utilizată în tratamentul colitei ulcerative. Legătura azo este ruptă în intestin prin acțiunea azo reductazelor produse de microfloră. Aceasta eliberează agentul activ, acidul aminosalicilic, care are un efect antiinflamator asupra colonului, și sulfapiridină (Schema 5-16). Avantajul acestei abordări promedicament este că combinația de clivaj a legăturii azoice

vârsta și generarea acidului aminosalicilic înainte de absorbție previne absorbția sistemică a agentului și ajută la concentrarea agentului activ la locul de acțiune.

Compuși carbonilici

Un număr de funcționalități diferite au fost evaluate ca derivați de promedicamente ai carbonililor (de exemplu, aldehide și tonuri ke), deși această abordare nu a găsit o utilizare clinică largă. Acestea au implicat în general derivate în care



Tetraciclină +

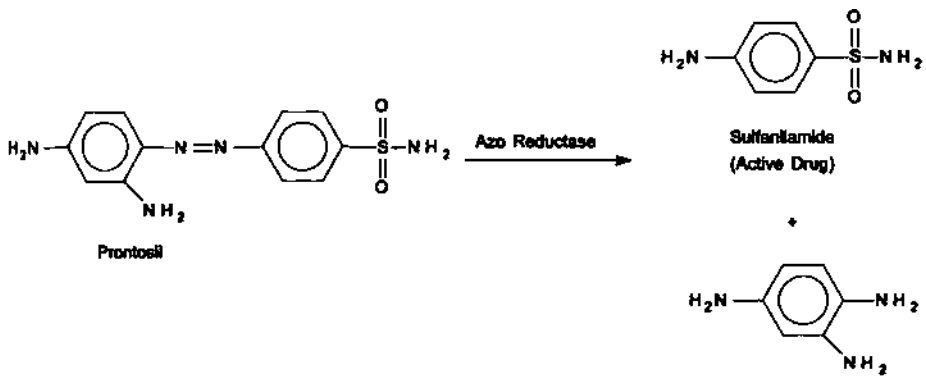
$CH_2=O$

Formaldehidă

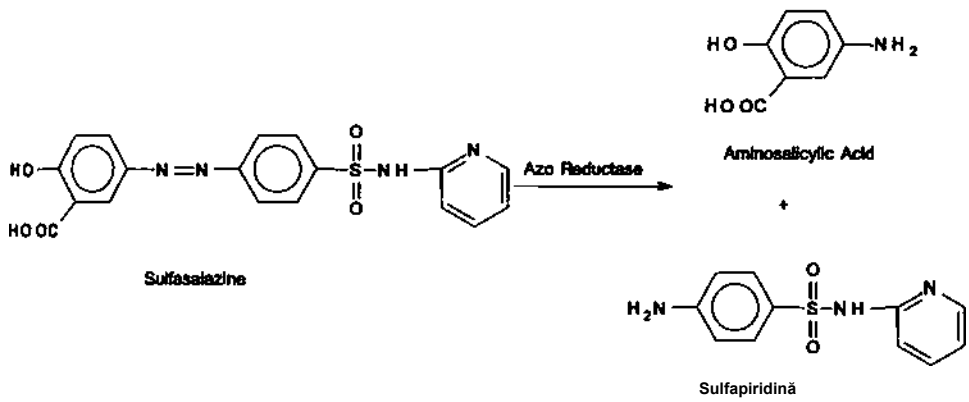
RoOtetracycUn e (Prodrug)

Pirolidină

Schema 5-14 ■ Sinteza şi activarea Rolitetracidinei.

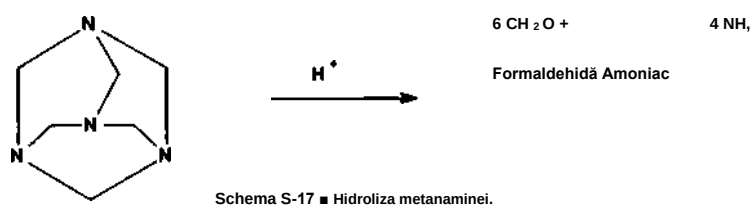


Scheme 5–15 ■ Azo cleavage of prontosil



Schema S-16 ■ Acţiunea azo reductazei asupra sulfasalazinei.

Carbonul carbonil hibridizat ip' este reunit la un carbon carbonil hibridizat sp' ataşat la două heteroatoni. cum ar fi oxigenul, azotul sau sulful. În condiţii de hidroliză, aceste funcţionalităţi sunt reunite din nou la compuşii carbonilici. Un exemplu al acestei abordări este metanamina. prezentat mai jos ■Schema 5-17). [?] Methenamina eliberează formaldehidă în urină, care acţionează ca un agent antibacterian prin reacţie cu nucleofile prezente în bacterii. Agentul este administrat în capsule acoperite enteric pentru a-l proteja de hidroliza prematură în mediul acid al stomacului. După dizolvarea capsulelor acoperite enteric în intestin, agentul este absorbit şi se deplasează în fluxul sanguin, ajungând în cele din urmă în urină, unde pH-ul acid catalizează hidroliza chimică pentru a da formaldehidă. Folosirea acestui lucru



Schema S-17 ■ Hidroliza metanaminei.

abordarea promedicamentului previne eliberarea sistemică de formalde - hide și reduce toxicitatea.

Alte abordări promedicamente au implicat utilizarea de oximi, imine și esteri enolici, deși aceste tipuri de compuși nu au fost utilizate clinic. O serie de agenți conțin legături imină și oximă, cum ar fi multe dintre cefalosporinele de generația a treia (de exemplu, cefotaxima, ccftizoxima). dar acestea nu sunt prodroguri.

PRODROGURI BIOPRECURSORI

După cum sa indicat mai sus, promedicamentele bioprecursoare nu conţin un purtător sau promoţie, ci mai degrabă conţin o funcţionalitate latentă care este transformată metabolic sau chimic în molecula activă de medicament. Tipurile de activare implică adesea activare oxidativă, activare reductivă, fosforilare și, în unele cazuri, activare chimică. Dintre acestea, oxidarea este frecvent observată, deoarece o serie de enzime endogene pot efectua aceste transformări. Fosforilarea a fost exploatată pe scară largă în dezvoltarea agenților antivirali și mulți agenți disponibili în prezent depind de acest tip de activare .

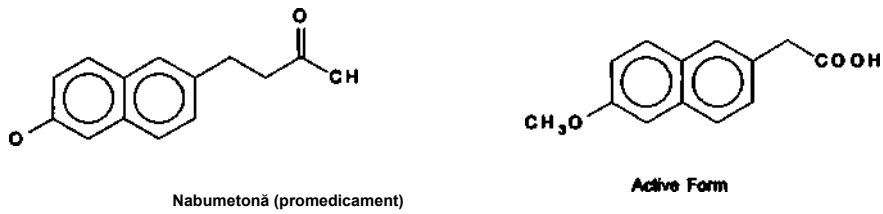
Abundența de enzime oxidante din organism a făcut din acest tip de bioaclivare o cale populară. Izozimele citocromului P-450 pot oxida o mare varietate de funcții . în general, pentru a produce mai mulți compuși polari care pot fi excretați direct sau pot suferi reacții de conjugare de fază 2 și ulterior sunt supuși eliminării. Acest lucru se întâmplă într-un mod destul de previzibil și. prin urmare, a fost exploatat pe deplin cu succes în abordările prodrog.

Un bun exemplu de promedicament care necesită activare oxidativă este nabumetona AINS (Relafcn) (Schema 5-18). [:4] AINS produc iritarea stomacului, care la pacienții cu afecțiuni preexistente sau la pacienții care iau cantități mari de AINS pentru perioade prelungite poate fi severă. Această iritare este asociată parțial cu prezența unei funcționalități acide în acești agenți. Funcționalitatea acidului carboxilic întâlnită în mod obișnuit în acești agenți este neionizată în mediul extrem de acid al stomacului. Ca urmare, acești agenți sunt de natură mai lipofilă și pot trece în celulele mucoasei gastrice. pH-ul intracelular al acestor celule este mai hasic decât cel al lumenului stomacului, iar AINS devine ionizat. Acest lucru are ca rezultat refluxul H* din lumen în aceste celule, cu leziuni celulare concomitente. Acest tip de daune ar putea fi prevenit dacă mașina Funcția acidului boxilic ar putea fi eliminată din acești agenți: această grupare funcțională este însă necesară pentru activitate.

Nahumetonc nu conține funcționalitate acidă și trece prin stomac fără a produce iritația asociată în mod normal cu această clasă de agenți. Absorbția ulterioară are loc în intestin, iar metabolismul în ficat produce compusul activ, așa cum se arată în Schema 5-18. Această abordare, însă, nu a eliminat complet iritația gastrică asociată cu nabumetona. întrucât se datorează doar în parte unui efect direct asupra stomacului. Inhibarea enzimei țintă, ciclooxigenaza, deși are un efect antiinflamator, are ca rezultat și eliberarea crescută de acid gastric, care irită stomacul. Deci, în timp ce nabumet one induce mai puțină iritație gastrică decât alte AINS. acest efect nedorit nu a fost eliminat complet printr-o abordare pro-drog. Un astfel de efect a fost observat și mai sus cu sulindacul AINS (vezi Schema 5-3). a căror iritare GI a fost redusă, dar nu a fost complet eliminată.

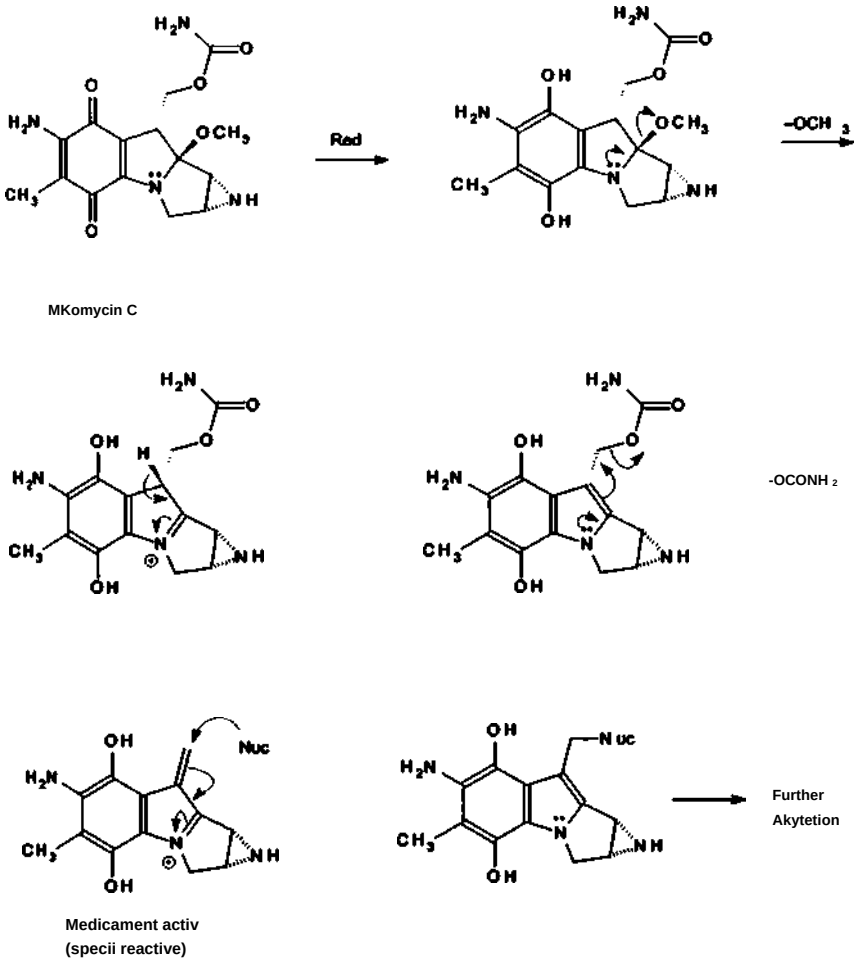
Activarea reductivă este văzută ocazional ca o metodă de activare a promedicamentului dar. deoarece există mai puține enzime reducătoare . este în general mai puțin frecventă decât activarea oxidativă. Unul dintre cele mai cunoscute exemple de activare reductivă este pentru agentul antineoplazic mitomicina C. care este utilizat în tratamentul cancerului de vezică și plămâni (Schema 5-19). [25] 's Mitomicina C conține o funcționalitate chinonă care [se] reduce pentru a da o hidrochinonă. Acest lucru este important din cauza efectului diferențial al chinonei și hidrochinonei asupra perechii de electroni a azotului. În timp ce chinona are un efect de atragere de electroni asupra acestei perechi de electroni, hidrochinona are un efect de eliberare de electroni, ceea ce le permite acestor electroni să participe la expulzarea metoxidului și la pierderea ulterioară a carbamatului pentru a genera o specie reactivă care poate alchila ADN-ul.

Cascada de evenimente care conduce la o specie de medicament activ alchilant este inițiată de reducerea funcționalității chinonei în mitomicina C. Selectivitatea mitomicinei pentru celulele hipoxice este totuși minimă. Selectivitatea este determinată parțial de potențialul de reducere al chinonei, care poate fi influențat de substituenții atașați la inel. Într-un efort de a modifica potențialul de reducere al mitomicinei C. au fost pregătiți și testați diverși analogi pentru activitatea antineoplazică. S-a sperat că potențialul de reducere ar putea fi modificat, astfel încât analogii să fie activați numai în condiții hipoxice, cum ar fi cele găsite în tumorile solide cu creștere lentă care sunt slab vascularizate. În aceste țesuturi cu un conținut scăzut de oxigen se credea că metabolismul reductiv ar putea fi mai răspândit decât în nor-



Nabumetonă (promedicament)

Schema 5-18 ■ Activarea oxidativă a nabumetonei.



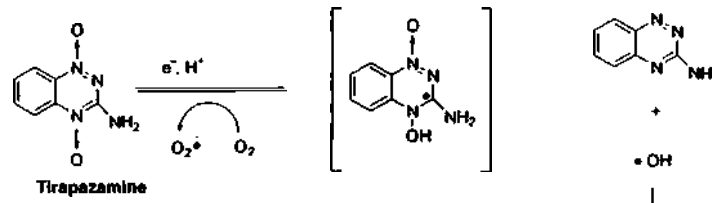
Schema 5-19 ■ Mecanismul de activare a mitomicinei C.

nul tesuturi, deci agentii ar fi activati selectiv si. prin urmare, selectiv toxic.

Deși mitomicina a fost primul agent utilizat clinic care a fost recunoscut ca necesitând activare reductivă, este doar puțin selectivă pentru celulele hipoxice. Un agent mult mai selectiv, tirapazamina. este în prezent în curs de studii clinice de fază III. Tirapazamina este raportată a fi de 100 până la 200 de ori mai selectivă pentru celulele hipoxice decât pentru celulele normale. Mecanismul de activare implică o reducere cu un electron care este catalizată de un număr de enzime, inclusiv citocrom P-450 și citocrom P-450 reductază pentru a da o specie radicală (Schema 5-20). Această specie, care este prezentată ca un radical centrat pe carbon, poate iniția rupturi în lanțul ADN în condiții hipoxice. În condiții aerobe, se formează radical hidroxid, care poate inița ruperea lanțului.

Fosforilarea este o funcție metabolică comună a organismului, care este utilizată pentru a produce legături fosfodiestcr de înaltă energie, cum ar fi cele prezente în ATP și GTP. Apoi, organismul folosește de obicei aceste molecule pentru a fosforila alte molecule și. în procesul de a face acest lucru. activează aceste molecule. Tipul de activare realizat depinde de molecula fosforilată, dar, în multe cazuri, fosforilarea introduce o grupare părăsitoare, care poate fi deplasată de un nucleofil de intrare. Acest lucru se vede, de exemplu, în sinteza ADN și ARN. în care nucleotidele sunt adăugate la capătul 3' al unui lanț în creștere de ADN sau ARN (Schema 5-21).

Fosforilarea este de obicei necesară pentru bioactivarea agenților antivirali. Acești agenți sunt de obicei părți nucleo. care trebuie convertite în nucleotide pentru a avea

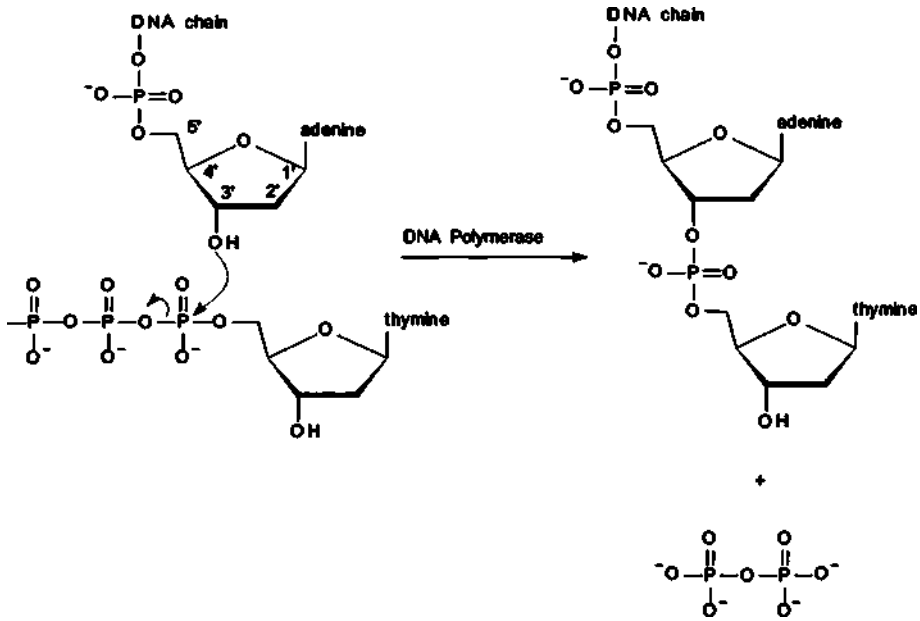


Schema S-20 ■ Activarea reductivă a tirapazaminei.

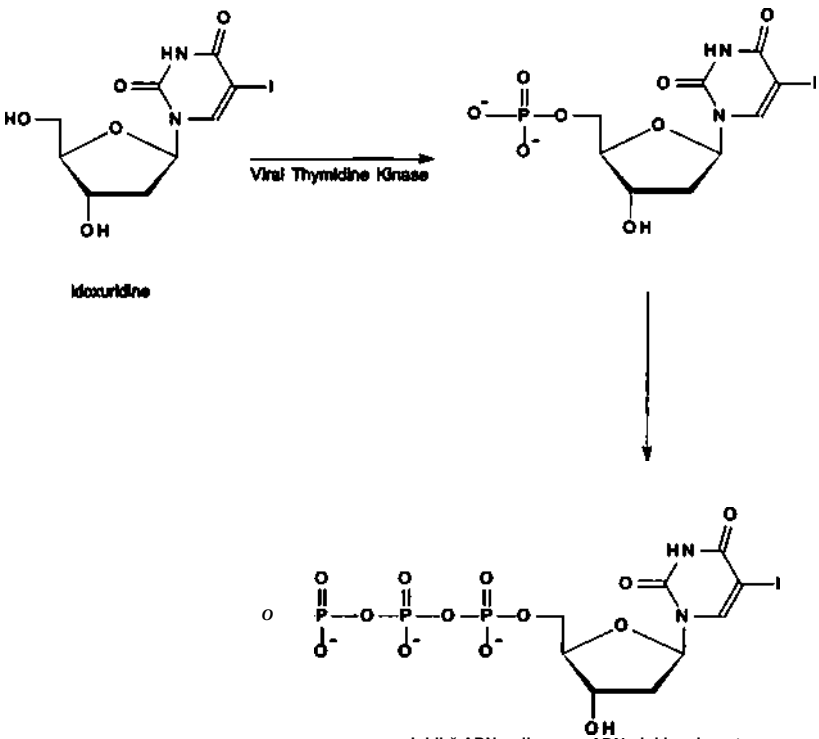
activitate. Cel mai adesea, agenții antivirali perturbă sinteza sau funcția ADN-ului sau ARN-ului. care se realizează în general prin conversie în trifosfat. Deoarece celulele normale sunt implicate și în sinteza ADN și ARN. au fost căutați compuși care să fie transformați în trifosfați . forma activă, în cantități mai mari în celulele infectate decât în celulele normale. Prin urmare, nucleozidele care au afinitate mai mare pentru enzimele kinaze virale decât kinazele de mamifere sunt de dorit și au o toxicitate selectivă mai mare.

Acest lucru poate fi văzut în prodnig idoxuridină. care a fost primul agent care a demonstrat eficacitatea clinică împotriva virusurilor (Schema 5-22).'" Nucleozida intră în celulă, unde este fosforilată. În celulele infectate viral, această fosforilare este realizată preferenţial prin timidină virală kinas. deoarece idoxuridina este un substrat mai bun pentru enzima virală decât pentru enzima corespunzătoare de mamifer . De aceea. medicamentul este activat într-o măsură mai mare în celulele infectate viral și atinge o anumită toxicitate selectivă . deși această selectivitate este destul de scăzută. și există o toxicitate semnificativă pentru celulele normale. Odată ce medicamentul a fost fosforilat la stadiul de trifafat, acesta poate inhiba sinteza ADN-ului în mai multe moduri, inclusiv inhibarea ADN polimerazei virale și încorporarea în ADN. ceea ce are ca rezultat o împerechere incorectă a bazelor care perturbă capacitatea ADN-ului de a funcționa ca șablon pentru sinteza ADN și ARN.

Pe lângă toxicitatea selectivă menționată, abordarea prodnig oferă avantajul suplimentar al pătrunderii celulare crescute. Promedicamentul poate intra cu ușurință în celulă prin intermediul activului



Schema 5-21 ■ Sinteza ADN.



Schema 5-22 ■ Activarea idoxuridinei.

mecanismele de transport, în timp ce nucleotidele active nu pot folosi acest proces și sunt prea polare pentru a traversa membrana prin difuzie pasivă.

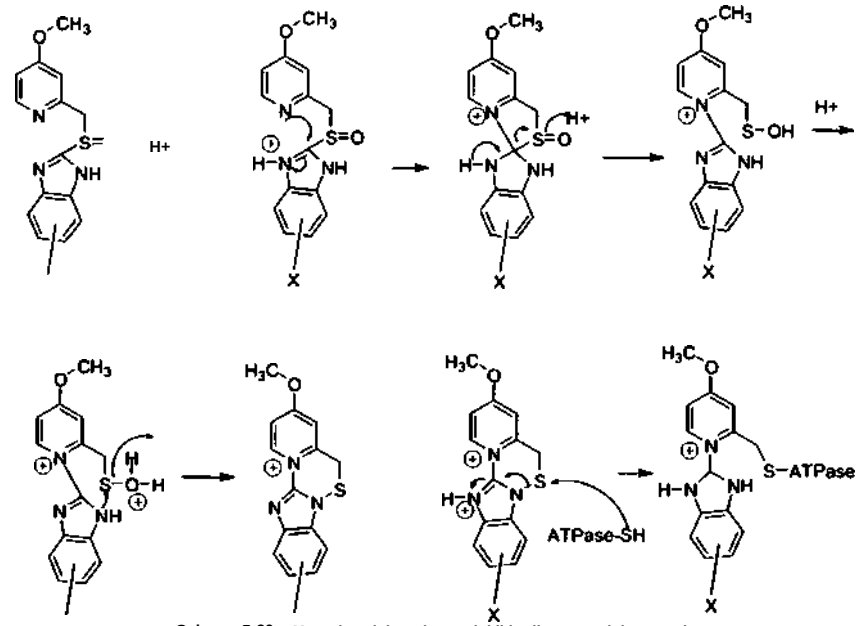
Un bun exemplu de activare chimică este văzut cu inhibitorii pompei de protoni, cum ar fi omeprazolul. În acest caz, activarea chimică este asigurată de mediul extrem de acid din și în jurul celulei parietale a stomacului (Schema 5-211. Aceasta permite protonarea azotului pe inelul henzimid-aol urmată de atașarea azotului piridinic. Deschiderea inelului dă apoi acidul sulfenic care ulterior ciclizează cu o pierdere de apă din grupul de sulf prezent. apoi are loc pompa celulei parietale și inactivează această enzimă, prevenind eliberarea ulterioară a H' în tractul gastro-intestinal, ceea ce este util în tratarea ulcerației gastrice.

SISTEME DE DEUVERE CHIMICE

Cunoștințele dobândite din studiile privind metabolismul medicamentelor și prodrog pot fi utilizate pentru a ținti un medicament spre locul său de acțiune. Sistemele de livrare a substanțelor chimice specifice locului profită

niveluri mai ridicate de activitate într-o cale metabolică sau chimică la locul țintă. O formă de promedicament a medicamentului activ este - proiectată să servească drept substrat în acea cale specifică, producând astfel o concentrație mare de medicament activ la locul țintă. Livrarea chimică specifică locului necesită ca promedicamentul să ajungă la locul țintă și că procesul enzimatic sau chimic să existe la locul țintă pentru conversia promedicamentului în medicamentul activ. Mulți factori sunt implicați în succesul relativ al administrării medicamentului la situs specific, inclusiv amploarea perfuziei organului țintă, rata de conversie a promedicamentului în medicament activ atât în situsurile țintă, cât și în cele neținta și ratele de intrare/ieșire ale promedicamentului și medicamentului din situsurile țintă.

Sistemele de eliberare chimică specifice locului reprezintă doar o abordare pentru livrarea selectivă a moleculelor de medicament la locul lor de acțiune pentru o eficacitate terapeutică crescută și efecte secundare limitate. În afară de livrarea de medicamente chimice, multe sisteme purtători au fost evaluate pentru livrarea de medicamente, - inclusiv proteine, polizaharide, lipozomi, emulsii, purtători celulari (eritrocite și leucocite), direcționare de control magnetic și pompe mecanice implantate? [1] Pe măsură ce soarta medicamentelor în corpul uman a devenit mai clar înțeleasă, activitatea de cercetare pentru a îmbunătăți livrarea medicamentului activ la locul țintă a crescut. Scopul de bază



Schema 5-23 ■ Mecanismul de activare a inhibitorilor pompei de protoni.

dintre aceste eforturi este de a proteja medicamentul de mediul biologic nespecific și de a proteja mediul biologic nespecific de medicament pentru a realiza o anumită administrare a medicamentului la loc. Livrarea medicamentelor specifice locului a fost evaluată pe scară largă pentru medicamentele cu ferestre terapeutice înguste, cum ar fi multe dintre medicamentele anticancer.

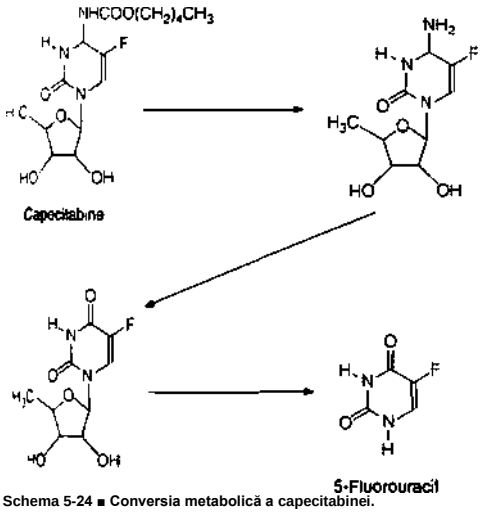
Livrarea specifică locului a medicamentului activ prin intermediul omologul său promedicament necesită ca promedicamentul să fie transportat cu uşurinţă la locul de acţiune şi absorbit rapid la situs. La sosirea la locul țintă, promedicamentul ar trebui să fie convertit selectiv în medicament în raport cu rata sa de conversie la locurile non-target. Deoarece o activitate metabolică ridicată are loc în țesuturile puternic fuzionate, cum ar fi ficatul și rinichii, livrarea către aceste organe are un avantaj natural. Din păcate, livrarea promedicamentului a medicamentului activ către alte organe sau țesuturi este dezavantajată din aceleași motive.

Mai mult, este foarte de dorit ca medicamentul activ, odată format, să migreze de la locul țintă într-un ritm lent. Pe baza tuturor acestor cerințe, livrarea clar specifică locului a medicamentului către țintă printr-un sistem de eliberare chimică a promedicamentului este o întreprindere mult mai complexă decât proiectarea unui promedicament pentru a îmbunătăți un aspect al proprietăților sale generale. Cu toate acestea, există câteva exemple excelente de sisteme de administrare chimică specifice locului în uz în terapia modernă cu medicamente. Locurile țintă includ celulele canceroase, tractul gastrointestinal, rinichii și tractul urinar, celulele bacteriene, materialul viral, țesutul ocular și bariera hemato-encefalică.

Promedicamentul metanamină, descris mai sus în acest capitol (Schema 5-17), poate fi considerat un sistem de administrare chimică specifică locului pentru agentul antiseptic formal dehidă pentru tractul urinar.' [1] pH-ul scăzut al urinei favorizează hidroliza
de metanamină la formaldehidă, agentul antibacterian activ. Viteza de hidroliză crește odată cu creșterea acidității (scăderea pH-ului), iar aceasta poate fi promovată prin administrarea de agenți de scădere a pH-ului urinar sau prin dietă. pH-ul plasmei este tamponat la aproximativ 7,4. iar rata de hidroliză este scăzută, prevenind toxicitatea sistemică a formaldehidei. După cum sa menționat mai sus, acest compus este administrat în tablete acoperite enteric care împiedică dizolvarea și, prin urmare, hidroliza prematură în mediul foarte acid al stomacului.

O serie de promedicamente pentru chimioterapia cancerului au fost concepute pentru livrarea selectivă a medicamentului activ în țesutul tumoral, pe baza unor niveluri mai mari de enzime activatoare în celula tumorală decât în țesutul normal.” Multe sisteme enzimatice prezintă o activitate mai mare în celulele tumorale decât în țesutul normal din cauza ratelor de creștere mai mari asociate cu țesutul tumoral și enzimele proteolitice sunt printre acele sisteme care prezintă o activitate mai mare în celulele tumorale și în apropierea acestora .

Capecitabina este un exemplu de sistem de administrare chimică a promedicamentului care necesită o serie de pași enzimatici pentru conversia la specia activă de medicament antitumoral, 5-fluorouracil (Schema 5-24).” Tumorile localizate în țesuturi cu niveluri ridicate de enzime necesare ar trebui să răspundă cel mai bine la tratamentul cu capecitabină



Schema 5-24 ■ Conversia metabolică a capecitabinei.

Țesutul tractului GI, care împiedică această moleculă să servească drept o formă eficientă de livrare a promedicamentului de 5-fluorouracil. Celelalte două enzime implicate în formarea 5-fluorouradl apar în concentrații mari în țesuturile țintă, cum ar fi colul uterin, sânul, rinichiul și colonul.

Apoi: este un interes actual considerabil pentru conceptul general de promedicamente activate de tumori și au fost propuse o serie de strategii pentru țintirea medicamentelor în celulele tumorale. [34] Una dintre cele mai interesante abordări este legarea unei enzime exogene <nonumane) de un anticorp specific tumorii. Pe baza unui răspuns imunologic, anticorpul ar transporta enzima erogenă la suprafața tumorii, unde ar fi disponibilă pentru activarea promedicamentului. Promedicamentele activate de această enzimă exogenă ar fi convertite în specia activă numai pe tot locul tumorii. Deoarece enzima exogenă de activare nu se găsește în mod normal în țesutul uman, trebuie să se obțină o precizie maximă în direcționarea medicamentului în această terapie enzimatică promedicament dirijată de anticorpi.

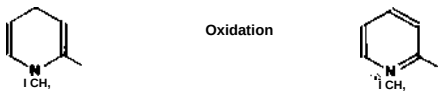
Medicamentele antivirale, cum ar fi idoxuridina (Schema 5-22), sunt un exemplu interesant de eliberare chimică specifică locului ?" Aceste medicamente servesc ca substrat pentru enzimele de fosforilare găsite în viruși, iar specia fosforilată este agentul antiviral activ. Speciile fosforilate active sunt încorporate astfel în acest ADN viral , producând efect antiviral. medicamentele nu sunt supuse fosforilării de către celulele de mamifere, deci promedicamentul este specific pentru acele locuri în care servește ca substrat pentru enzimele de fosforilare. Una dintre cerințele pentru livrarea chimică specifică locului, discutată mai sus, a fost raporturile adecvate de intrare/ieșire pentru speciile de prodrog și medicamente active la țintă. Proprietățile fizico-chimice relative ale promedicamentului și derivatului său fosforilat sugerează un raport de intrare/ieșire adecvat pentru specificitatea locului. Promedicamentul poate pătrunde cu ușurință în virus, iar polaritatea crescută a derivatului fosforilat ar servi la reținerea acelei specii active în interiorul virusului. Combinația dintre polaritatea crescută și retenția virală a speciilor fosforilate active reduce probabil orice toxicitate umană care ar putea fi asociată cu această specie activă.

Medicamentul cu aminoacizi L-dopa poate fi considerat un sistem de livrare chimică specifică locului, care furnizează dnig do pamine la creier. Creierul are un sistem de transport activ care funcționează pentru a încorpora L aminoacizi în sistemul nervos central (SNC). iar L-dopa este transportată în creier în acest mod. Odată trecută bariera hemato-encefalică. L-dopa este supusă decarboxilării, așa cum se arată în Schema 5-25, pentru a produce metabolitul activ, dopamina. Administrarea sistemică directă a dopaminei nu produce niveluri semnificative ale medicamentului în creier din cauza polarității sale ridicate și a permeabilității slabe a membranei, precum și a degradării metabolice ușoare prin dezaminarea oxidativă. Dopamina formată în interiorul barierei hematoencefalice este păstrată acolo, totuși, din cauza permeabilității slabe a membranei acestui medicament. Deși o anumită specificitate pentru țesutul cerebral este obținută prin această metodă de livrare, efectele secundare periferice ale L-dopa sunt rezultatul direct al decarboxilării la dopamină în alte sisteme de organe. În acest caz, sistemul de activare a enzimei nu este localizat la locul țintă, iar prezența lui în alte țesuturi și organe duce la reacții adverse nedorite.

Un alt exemplu de livrare chimică a unui medicament către creier și SNC este forma promedicamentului 2-PAM (pro-2-PAM), un antidot important pentru inhibitorii de fosfat și carba mate acetilcolinesterazei utilizați în insecticide și gaze nervoase? [5] Proprietățile polare ale 2-PAM, o specie cationică permanentă, împiedică absorbția acestui medicament după administrarea orală și restricționează accesul medicamentului la creier, chiar și după administrarea IV. Pro-2-PAM este un derivat de dihidropiridină care suferă oxidare metabolică și chimică pentru a produce medicamentul activ 2-PAM (Schema 5-26). Pro-2-PAM neionic poate traversa cu ușurință bariera hematoencefalică, iar oxidarea la 2-PAM în creier prinde în esență speciile active de droguri cationice în interiorul creierului. Oxidarea inelului dihidropiridinic al pro-2-PAM are loc în tot sistemul mamiferelor, nu doar în creier, iar nivelurile de 2-PAM rezultat sunt aproximativ aceleași în țesutul periferic ca și în creier. IV ad-

L-Dopa **Dopamina**

Schema 5-25 a Decarboxilarea L-dopa în SNC pentru a produce medicamentul activ dopamină.



Pro-2-PAM **2-PAM**

Schema 5-26 ■ Oxidarea pro-2-PAM.

administrarea de pro-2-PAM, totuşi, produce niveluri cerebrale de 2-PAM care sunt de aproximativ 10 ori mai mari decât cele obţinute prin administrarea IV a medicamentului părinte.

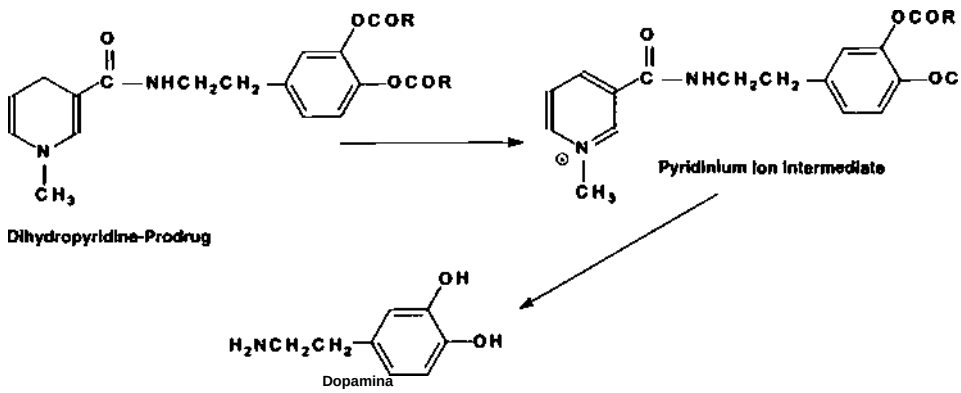
Livrarea medicamentelor prin bariera hemato-encefalică a reprezentat o problemă semnificativă în proiectarea multor compuşi terapeutici. Doar medicamentele foarte lipofile pot trece în creier fără ajutorul unui proces activ de absorbţie, cum ar fi cel care funcţionează pentru a încorpora aminoacizii esenţiali în SNC. Oxidarea uşoară a sistemului ciclic dihidropiridină a fost investigată pe larg ca un proces general pentru livrarea chimică a unui număr de medicamente către SNC. Abordarea a fost descrisă ca un sistem de eliberare chimică, nu doar un promedicament conceput pentru a pătrunde în bariera hemato-encefalică. [1] „Acest proces este o procedură în mai multe etape care implică livrarea derivatului de medicament-dihidropiridină la creier prin difuzie uşoară prin bariera hematoencefalică, urmată de oxidare la cationul piridină cuaternar, care este prins în creier. Medicamentul este apoi eliberat din cationul piridină printr-un al doilea eveniment metabolic/chimic. Un număr de grupări funcţionale pot fi adăugate la dihidropiridină pentru a facilita derivatizarea diferitelor grupări funcţionale găsite în medicamentele SNC. Deoarece multe medicamente pentru SNC sunt amine, amidele acizilor dihidropiridin carboxilici sunt adesea preparate şi utilizate pentru a furniza medicamentele prin bariera hemato-encefalică în creier. În plus, aceşti derivaţi de amidă servesc adesea la protejarea aminelor de degradarea metabolică înainte ca acestea să ajungă la locul ţintă. Aminele primare precum dopamina şi norepinefrina şi multe altele sunt uşor metabolizate şi degradate prin dezaminarea oxidativă înainte de a ajunge la SNC. Derivatul dihidropiridină al unui ester dopaminergic, prezentat în Schema 5-27. are acces la

SNC prin absorbţia pasivă a aminei terţiare, care la oxidare restricţionează amida de piridinium rezultată la creier. Hidroliza amidei oferă apoi forma activă a medicamentului la sau în apropierea locului său de acţiune. Etapa de hidroliză a amidei poate fi mai lentă decât etapa de oxidare a dihidropiridinei şi astfel poate fi disponibil un rezervor de precursor de amidă de piridiniu pentru conversia la specia de medicament activ.

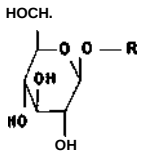
Utilizarea conceptelor de promedicamente a avut un mare succes în livrarea speciilor active de medicamente către ochiul uman în urma aplicării locale. Esterii lipofili ai epinefrinei, cum ar fi esterul dipivaloil descris mai sus (vezi Schema 5-6), prezintă o penetrare mai bună în cornee după aplicarea directă pe ochi decât epinefrina, medicamentul de bază mai polar. [15] Esterazele necesare pentru hidroliza prodnigului sunt uşor disponibile în ochi şi piele. Specia de drag mai polară, epinefrina, este apoi localizată în barierele membranei lipofile ale ochiului. iar medicamentul rămâne disponibil la locul ţintă pentru a produce efectele sale antiglaucom. Aplicarea locală a speciei de promedicament pe piele sau pe ochi permite proceselor metabolice să activeze medicamentul fără a se preocupa de reacţii competitive la alte ţesuturi sau locuri de pierdere.

Livrarea medicamentelor către colon şi tractul inferior G1 a profitat de procesele enzimatice unice găsite în bacteriile de colon. Activitatea glucozidazei acestor bacterii permite hidroliza derivaţilor glucozidici ai medicamentelor în colon şi asigură concentraţii mai mari de medicament activ. [12] O serie de medicamente steroizi (Schema 5-28) demonstrează o - eficacitate crescută în tractul inferior GI după administrare ca derivaţi glucozidici ai lor. Derivaţii glucozidici polari ai steroizilor nu sunt bine absorbiţi în fluxul sanguin din tractul GI şi rămân disponibili ca substraturi pentru bacteriile care se găsesc în principal în colonul uman.

Abordarea promedicamentului pentru livrarea medicamentelor anticancer la locul de acţiune a fost utilizată într-un număr de facilităţi într-un efort de a creşte eficacitatea şi de a reduce efectele secundare. Mai multe sisteme enzimatice care prezintă activitate mai mare în şi în apropierea celulelor canceroase au fost evaluate pentru capacitatea lor de a activa specia de promedicament. În majoritatea cazurilor, nivelul de activitate enzimatic este pur şi simplu mai mare în apropierea celulelor canceroase cu creştere mai rapidă.



Schema 5-27 ■ Sistem de administrare a medicamentelor pe bază de dihidropiridină pentru dopamină.



Glucosidase

R-OH

Medicament

Medicament-Glucozid

Schema 5-28 ■ Activarea medicamentului-glucozid de către glu* cosidaza bacteriană.

dar (prezența enzimelor în țesutul normal previne posibilitatea unei specificități complete de situs pentru acești agenți.

Această scurtă discuție despre administrarea medicamentului specific la loc arată că, în unele cazuri, promedicamentul a fost utilizat înainte ca mecanismul său de administrare și specificitatea să fie descoperite. Astfel, s-a descoperit că unii compuși reprezintă livrarea medicamentului specifică locului bine după ce au fost introduși în utilizare terapeutică. O evaluare a proprietăților acestor agenți a produs cadrul pentru proiectarea altor promedicamente cu situsuri țintă în țesuturi specifice. Acest proces nu este cu adevărat diferit de procesul general de descoperire a medicamentelor în care se observă că o substanță unică are efecte farmacologice dezirabile, iar noroziile proprietăților sale conduc la proiectarea unor medicamente mai bune.

REFERINȚE

Eu Albert. A.: Nature 182:421. 1958.

J Harper, N. I; J. Med. Farmacia. Chern. 1:467. 1959.

> Arieni. EJ și Simonis. AM: Optimizarea farmacocineticii - aspect neesențial al dezvoltării medicamentelor prin stabilizare metabolică în Deserting Busiman. JA (ed.). Strategie în cercetarea medicamentelor. Amsterdam. Elsevier. 1982. p. 165-178.

4. Budor. N/ Med. Res. Apoc. 4:449. 1984.

5. Siherman. R.: Promedicamente și sisteme de livrare a medicamentelor. În The Organic

Chimia proiectării medicamentelor și acțiunea medicamentelor New York. Presa Academică. 1992, Cap. 8. p. 352-401.

6. Glazko. AJ, Cames. EL. Kazcnko, A., ci al.: Antibiot Annu. 792: 752-802. 1957.
7. Riley, TN: J. Chern. Educ. 65:947-953. 1988.
8. Duggan. DE: Drug Metab. Apoc. 12:325-337. 1981.
9. Hardcastle. GA. Johnson. DA. Panetta. CA, și colab.: J. Org. Chein 31:897-899, 1966.
10. Tsuji. A. și Yamana. T.: Chern. Farmacia. Taur. 22:2434 2443, |974.
11. Jusko, WJ și Lewis. GP: J. Pharm. Sei. 62:69-76, 1973
12. Jusko. WJ, ixwis, GP. și Schmitt. G. W,: Clin. Phann litru. 14 90-99. 1973.
13. Schwartz, MA și Hayion. WL: J. Pharm. Sei. 61:906-9(8). 1972.
14. Bungorrd. H.: Acta Pharm. Suec. 13:9-26, 1976.
15. Sinkula. AA și Yalkowsky. SH: J. Pharm. Sei. 64:181. 1975.
16. Wei. CP. Anderson. JA și Leopold. 1.; Investi. Oftalmol. Vis. Sei. 17:315-321. 1978.
17. Sincula. AA. Momzowich. W. și Rowe, EL-J. Pharm. Seth. 62: 1106-1111. 197,3
18. Jansen. AB A, și Russell. TJ: J. Chern. Soc., 1965. 2127.
19. Bodin. ND. Ekström, B.. Forsgren, U., ci al.: Antimtcrob. Agentii Chcmama. 8:518. 1975.
20. Hughes. GS. Heald, D L.. Barker. KB. și colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 46:1989. 1989.
21. Vej-Hanscn. B. și Bundgaard. H.; Arc. Petru. Lanț. Șase. Educ. 7:65. 1979.
22. Tntfoul, J., Trefouei. MJ. Nitti, E. și Bovet. D.: CR Soc. Biol. 120:756. 1935.
23. Notar. RE: J. Pharm. Șase. 62:865-881. 1973
24. Mânca. FR. Flack. JD și Jackson. D.: Hm. J. Med. 83(4B):6, 1987.
25. Moore. H. W„ și Czcrniak. R.: Med. Res. Rev. 1:249. 1981.
26. Moore. HW: Science 197:527. 1977.
27. Iyer. V. N„ și S/ybahki. W.. Science 145:55. 1964.
28. Remers. WA: Mitomicina și porfiromicină. În Chimia Antibioticelor Antitumorale. New York. Wiley. 1979. p. 221-276.
29. Maro. JM: Br. J. Cancer 67:1163. 1993
30. Kaufman. EL: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109:251, 1962
31. Prietene. DR: Med. Res. Apoc. 7:53. 1987.
3. 2. Jungheim, LN și Shepherd, TA: Chein. Apoc. 94:1553. 1994.
33. Miwa, M.. Nishida. U. M„ Sawada. N„ el al: Eur. J. Cancer 34:1274. 1998.
34. Dennv. WA: Eur. J. Med. Chern. 36:577. 2001
35. Stella. VJ: J. Med. Chcm. 2,3:1275. 1980.
36. Bodin. N.: Adv. Drug Res. 13:255, 1984.

CAPITOLUL 6

Biotehnologie și descoperire de medicamente

JOAN M. BEALE, JR.

BIOTEHNOLOGIE: O PREZENTARE GENERALĂ

Evoluțiile biotehnologiei în ultima vreme au fost destul de dramatice. Anii dintre 1999 și 2001 au fost martorii unei creșteri extraordinare a numărului de produse farmaceutice legate de biotehnologie în curs de dezvoltare și o serie de noi medicamente importante au progresat prin studii și în clinică. O bună reflectare a impactului biotehnologiei este baza de date GenBank. GcnBank este un depozit electronic de informații despre secvența genelor, în special secvențele nucleotide ale ADN-ului complementar (ADNc). reprezentând ARN-ul mesager (ARNm). și clone genomice care au fost izolate și secvențiate de oamenii de știință din întreaga lume. [1, 2] Creșterea bazei de date GenBank a fost rapidă și a crescut constant din aproximativ 1992.' Figurile 6-1 și 6-2 prezintă grafic aceste ritmuri de creștere.

În octombrie 2002, Asociația de Cercetare și Producători Farmaceutici (PhRMA) a raportat că 371 de medicamente derivate din biotehnologie au fost testate în diferite etape și că aproape 200 de boli sunt vizate de cercetările efectuate de 144 de companii și de Institutul Național al Cancerului . Dintre acestea – toate sunt în studii pe oameni sau așteaptă aprobarea Food and Drug Administration (FDA) – 178 sunt medicamente noi pentru cancer. 47 sunt medicamente noi pentru boli infecțioase . 26 sunt medicamente noi pentru bolile autoimune. 22 sunt medicamente noi pentru tulburări neurologice și 21 sunt medicamente noi pentru virusul imunodeficienței umane (HIV) și sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și afecțiunile conexe. [4] PhRMA a raportat, de asemenea, 194 de medicamente noi destinate utilizării pediatrice. [5] Medicamentele aprobate derivate din biotehnologie tratează sau ajută, de asemenea, să prevină infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, scleroza multiplă, leucemia, hepatita, artrita reumatoidă, cancerul de sân, diabetul, insuficiența cardiacă congestivă, limfomul, cancerul renal, fibroza chistică și alte boli. Numărul de aprobări ale medicamentelor biotehnologice pe an a crescut constant. Aceste date sunt prezentate în Figura 6-3.

Proiectul genomului uman, un efort internațional de a obține hărți genetice complete, inclusiv secvențe de nucleotide, ale fiecăruia dintre cei 24 de cromozomi umani, a generat multe cunoștințe și tehnologii noi. Este minunat să considerăm că în cei doar 30 de ani din 1972. știința a ajuns în stadiul încercării de vindecare genetică pentru unele boli, cum ar fi fibroza chistică și tulburările de deficiență imună.

BIOTEHNOLOGIE ȘI ÎNGRIJIRI FARMACEUTICE

Deoarece afectează medicina și îngrijirea farmaceutică, biotehnologia a modificat pentru totdeauna procesul de descoperire a medicamentelor și gândindu-se la îngrijirea pacientului. Programele extinse de screening au condus cândva la descoperirea medicamentelor pe compuși naturali sau sintetici . Acum. procesul de descoperire a medicamentelor condus de ADN recombinant (rADN) începe să ofere noi căi pentru prepararea unor medicamente vechi. De exemplu, insulina, odată preparată prin izolarea din țesutul pancreatic al speciilor bovine sau porcine, poate fi acum preparată într-o formă pură identică cu insulina umană. La fel, hormonul de creștere uman, odată izolat din glandele pituitare ale defunctului, poate fi acum preparat în formă pură. Sistemele recombinante ca acestea oferă loturi de medicament cu randament ridicat, reproductibile și dozare uniformă pentru pacienți.

LITERATURA DE BIOTEHNOLOGIE

Există multe surse bune de literatură despre biotehnologie pentru farmacist și chimist medicinal. Acestea acoperă subiecte precum probleme de management în biotehnologie." [14] implementarea instrucțiunilor privind biotehnologia în educație, [1 ' ·] "costurile medicamentelor biotehnologice. [21] " [2] " implementarea într-un cadru de practică . [27] " [42] probleme de reglementare, [42-41] " evaluarea și formularea produsului. [47, 48] conformitatea pacientului. [49,50] și găsirea de informații . [51] " [53] În plus, există o serie de texte generale. [54-] "“ articole de recenzie." [l] "" [5] și un [un] catalog de referință de resurse generale ." [1] Orice cârlig de text de biochimie bun este, de asemenea, o resursă utilă.

BIOTEHNOLOGIE ȘI DEZVOLTARE DE NOI MEDICAMENTE

Instrumentele biotehnologiei sunt, de asemenea, folosite în căutarea de noi ținte biologice pentru medicamentele disponibile în prezent, precum și pentru descoperirea de noi molecule biologice cu utilitate terapeutică. Clonarea moleculară a receptorilor noi poate oferi acces la instrumente extraordinare pentru testarea medicamentelor (de exemplu, receptorii adrenergici), în timp ce clonarea unui nou factor de creștere ar putea furniza un nou agent terapeutic. Biotehnologia este, de asemenea, utilizată pentru a verifica compușii pentru activitatea biologică. Prin utilizarea genelor clonate și exprimate, este posibil să se genereze proteine de receptor - pentru a facilita screening-ul cu randament ridicat al dntgs in vitro sau în sisteme de cultură celulară, mai degrabă decât în animale sau țesuturi. Biotehnologia este investigată în abordări complet noi ale luptei împotriva bolilor umane, inclusiv utilizarea oligonucleotidelor antisens și a terapiilor de înlocuire a genelor pentru tratamentul bolilor precum fibroza chistică.

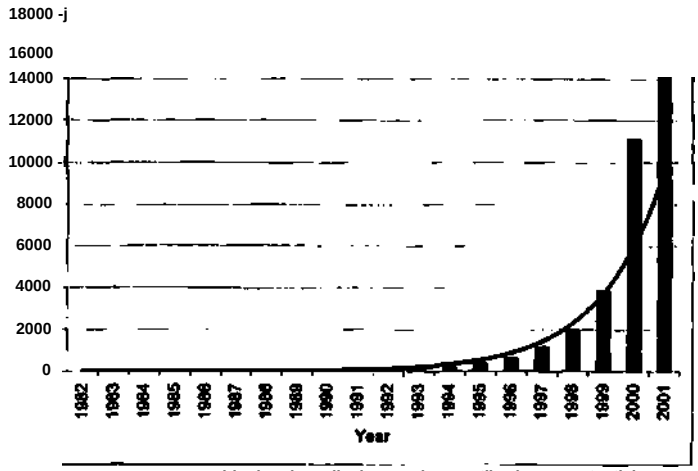


Figura 6-1 ■ Creșterea anuală a Gen-M în perechi de baze

nnd utilizarea anticorpilor monoclonali pentru tratamentul UIS'«.

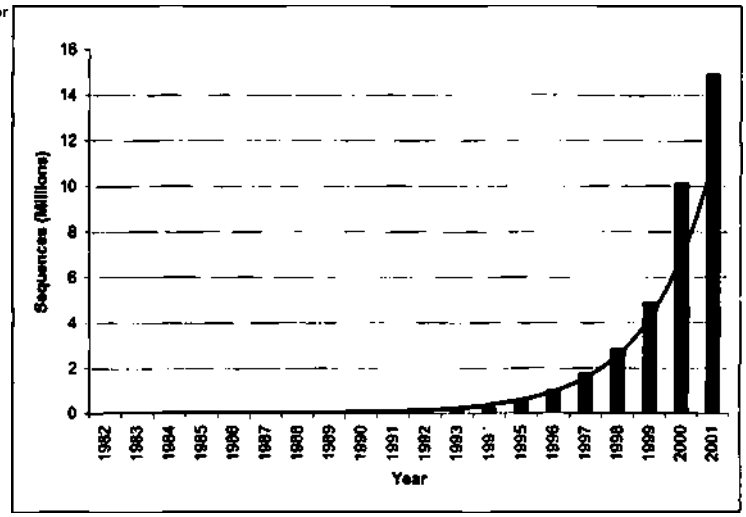
Biotehnologia cuprinde multe subdiscipline, inclusiv genomica, proteomica, terapia genică, moleculele la comandă. proiectare de medicamente asistată de calculator și cerneluri farmacogene. Un obiectiv al biotehnologiei la începutul secolului 21 este de a elimina paradigma „un singur medicament Tits all" pentru îngrijirea farmaceutică. [11]

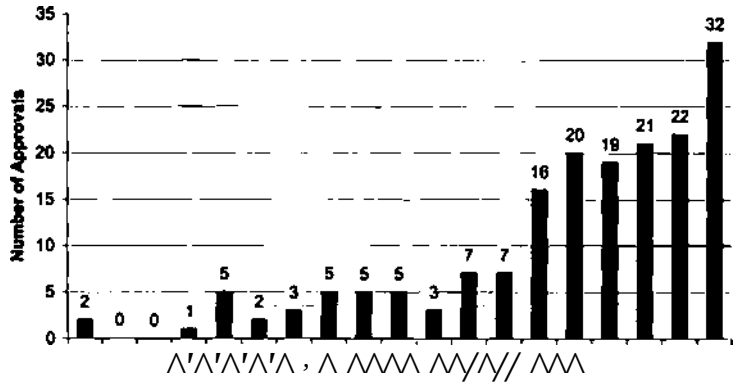
Dragile care se elaboreaza prin metode biotehnologice sunt proteinele si. prin urmare, necesită o manipulare specială. Există câteva cerințe de bază ale îngrijirii farmaceutice pentru farmacistul care lucrează cu produse derivate biotehnologic:'"

- **O înțelegere a modului în care manipularea și stabilitatea biofarniaculiculilor diferă de alte medicamente pe care le eliberează farmaciștii**
- **Cunoștințe despre pregătirea produsului pentru uzul pacientului, inclusiv reconstituirea sau amestecarea, dacă este necesar**
- **Educația pacientului asupra bolii, beneficiile biophumiuceulicul prescris. reacții adverse potențiale sau interacțiuni medicamentoase lo fi conștient de. și tehnicile de autoadministrare**
- **Consiliere pentru pacient cu privire la problemele de rambursare care implică un produs scump**
- **Monitorizarea pacientului pentru complianță**

Farmacistul trebuie să menţină o cunoaştere adecvată a agenţilor produşi prin metodele biotehnologiei şi

figura 6-2 ■ Creșterea anuală a termenilor Gen-Sark m de secvențe de gene.





An

Figure 6-3 ■ Yearly approvals of biotechnology-derived drugs and vaccines.

rămâne „în buclă" pentru noile dezvoltări. Limbajul biotehnologiei cuprinde chimia organică, biochimia , fiziologia, farmacologia, chimia medicinală, immunologia , biologia moleculară și microbiologia. Un - farmacist a studiat în toate aceste domenii și este pregătit în mod unic să folosească aceste abilități pentru a oferi îngrijire farmaceutică cu agenți bio-tehnologici atunci când este necesar.

Tehnicile cheie care au deschis ușa către arena biotehnologiei sunt cele ale ADNr-ului, cunoscute și sub denumirea de inginerie *genetică* . Tehnicile ADNr permit oamenilor de știință să manipuleze programarea genetică, să creeze noi genomi și să extragă material genetic (gene) dintr-un organism și să-l introducă în altul pentru a produce proteine.

BIOTEHNOLOGIA ADN-ului RECOMBINANT (rADN)

De la începuturile sale la mijlocul anilor 1970. Tehnologia rDNA" [7] - [74] (ingineria genetică) a condus o mare parte din cercetarea fundamentală și dezvoltarea practică a moleculelor și proteinelor noi de droguri. Tehnologia rDNA oferă capacitatea de a izola materialul genetic din orice sursă și de a-l introduce în celule (plante, fungice, bacteriene, animale) și chiar animale și plante vii, unde este exprimat ca parte a genomului organismului receptor. Înainte de a discuta despre tehnicile de inginerie genetică . o revizuire a unora dintre elementele de bază ale acidului nucleic celular și chimiei proteinelor este relevantă. [75-77]

Majoritatea componentelor care contribuie la homeostaza celulară - sunt proteine – atât de mult încât mai mult de jumătate din greutatea uscată a unei celule este proteine. Histonele, enzimele celulare, sistemele de transport membranar și imunoglobulinele sunt doar câteva exemple de proteine care îndeplinesc funcțiile biologice ale unei celule umane vii. Proteinele sunt structuri tridimensionale hidratate , dar la nivelul lor cel mai de bază, ele sunt compuse din secvențe liniare de aminoacizi care se pliază pentru a crea caracteristicile spațiale ale proteinei. Acestea liniare

secvențele sunt numite *structura primară* a proteinei și sunt codificate din ADN prin ARN. Secvența fluxului de informații ADN —• ARN —• proteină a fost numită de mulți ani „dogma centrală" biologică. [78,79] Secvența specifică de aminoacizi este codificată în gene. Genele sunt segmente discrete de ADN liniar care compun cromozomii din nucleul unei celule. Proiectul genomului uman a arătat că există între 30.000 și 35.000 de gene funcționale într-un om, cuprinzând aproximativ 3.400.000.000 de perechi de baze (bp). [1"]

Așa cum este descris în Figura 6-4, în nucleul celulei, ADN-ul dublu catenar suferă un proces de transcripție (catalizat de ARN polimerază) pentru a produce o moleculă monocatenară de pre-ARNm. Endonucleazele excizează apoi secvențele de ARN nefuncționale numite *introni* din pre ARNm pentru a produce ARNm funcțional. În citoplasmă. ARNm se complexează cu ribozomii, iar codonii sunt citiți și traduși în proteine. Procesul de sinteză a proteinelor în *Escherichia coli* începe cu activarea aminoacizilor ca derivați de ARN de transfer de aminoacil (ARNt). Toți cei 20 de aminoacizi suferă această activare, o etapă dependentă de ATP catalizată de aminoacil-ARNt sintetaza. Inițierea - implică șablonul ARNm. ARNt de N-formilmetionil, codonul de inițiere (AUG), factorii de inițiere și subunitățile ribozomale. Alungirea are loc (folosind mai mulți factori de alungire), aminoacil-ARNt fiind selectați prin recunoașterea codonilor lor specifici și formând noi legături peptidice cu aminoacizii vecini. Când biosinteza proteinei specifice este terminată, un codon de terminare în ARNm este recunoscut și factorii de eliberare decuplează proteina din complexul de alungire. În cele din urmă, proteina este pliată și are loc procesarea post-translațională. [111, 82] Procesele care ar putea fi utilizate în această etapă includ îndepărtarea reziduurilor inițiale și a secvențelor de semnalizare, proteoliza, modificarea reziduurilor terminale și atașarea grupărilor fosfat, metil, carboxil, sulfat, carbohidrați sau protetice care ajută proteina să își atingă forma tridimensională finală. spe-

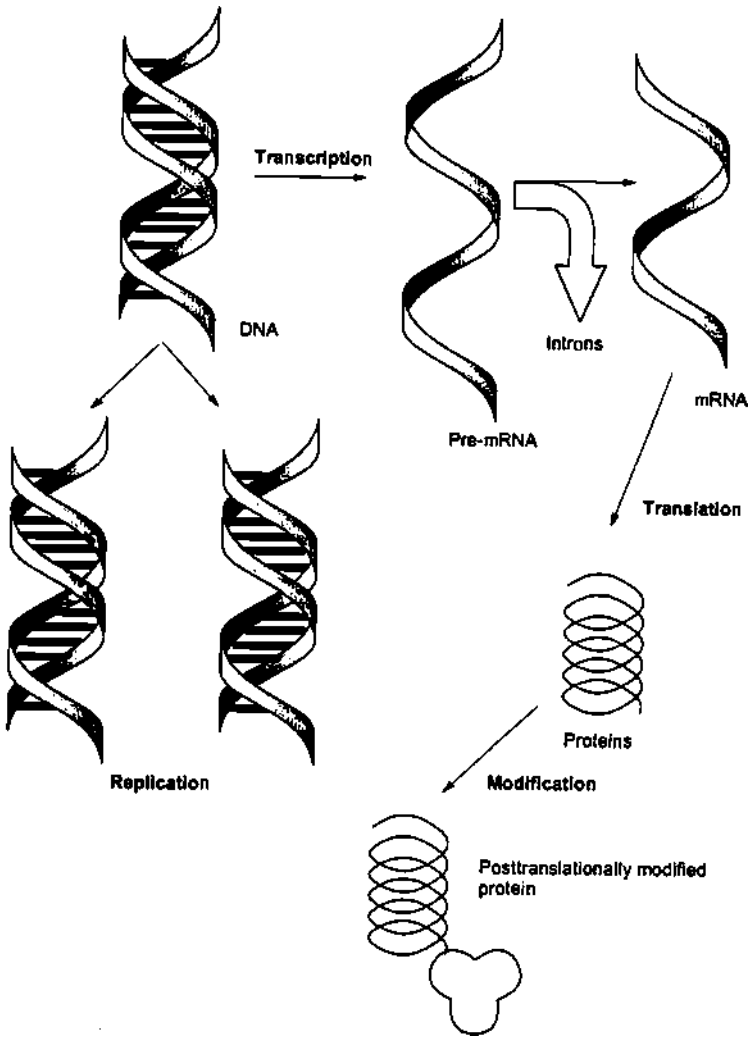


Figure 6-4 ■ Path from DNA to pro-

JM pot de asemenea direcționa formarea tridimensională. Modificările postItranslaționale apar în celulele mamale din reticulul endoplasmatic sau Golgi înainte ca proteina să fie transportată din celulă. MM modificări postItranslaționale apar numai în »ms superioare, nu și la bacterii. Sistemul de codon genetic cu trei baze este bine cunoscut și a fost conservat printre toate organele. Acest lucru permite procedurilor ADNr să funcționeze și facilitează: dezvoltarea unui model pentru secvența de aminoacizi (proteina r prin corelarea cu secvența codonului jsw ,

Tehnologia ADN recombinant (rDNA).

tehnicile fundamentale flic implicate în lucrul cu ADNr implică izolarea sau copierea unei gene; inserând precisul

genă într-un vector transmisibil care poate fi transcris, amplificat și propagat de către mașina biochimică a celulei gazdă ; transferul acestuia către acea celulă gazdă; și facilitarea transcripției în ARNm și traducerea în proteine. ADN-ul donat poate fi, de asemenea, îndepărtat sau modificat prin utilizarea unei endonucleză de restricție adecvată. Deoarece genele codifică limbajul proteinelor, în teorie este posibil să se creeze orice proteină dacă se poate obține o copie a genei corespunzătoare. Metodele ADNr necesită: [83]

- O metodă eficientă pentru scindarea și reunirea legăturilor fosfodiesterice pe fragmente de ADN (gene) derivate dintr-o serie de surse diferite
- Vectori sau purtători adecvați capabili să se replica atât pe ei înșiși, cât și ADN-ul străin legat de ei
- Un mijloc de introducere a ADNr într-o celulă bacteriană, de drojdie, de plantă sau de mamifer

- **Proceduri de screening și selectare a unei clone sau celule care au dobândit molecula rbNA dintr-o populație mare de celule**

Există două metode principale pentru donarea ADN-ului* [1] folosind biblioteci genomice și ADNc ca surse primare de fragmente de ADN, care, respectiv, reprezintă fie ADN-ul cromosomal al unui organism panicular, fie ADNc preparat din ARNm prezent într-o celulă, țesut sau organ dat. În prima metodă, o bibliotecă de fragmente de ADN este creată din genomul unei celule, care reprezintă toate genele prezente. Biblioteca este apoi analizată împotriva sondelor speciale de ADN. Lizarea conținutului genomic pentru a genera fragmente de diferite dimensiuni și compoziții, dintre care unele ar trebui să conțină secvențele genetice care codifică activitatea specifică pe care o caută . creează biblioteca. Cu cunoașterea secvenței proteinei pe care o specifică gena. Sondele ADN pot fi sintetizate care ar trebui să hibridizeze cu fragmentele corespunzătoare din bibliotecă. Prin etichetarea sondelor cu etichete fluorescente sau radioactive, moleculele de sondă care hibridizează și formează ADN cu dublu elicoidal pot fi identificate și izolate electroforetic. ADN-ul din bibliotecă poate fi apoi amplificat printr-o tehnică cum ar fi reacția în lanț a polimerazei (PCR). inserat într-un vector și transferat într-o celulă gazdă. O comparație a acestor metode este dată în Tabelul 6-1.

A doua metodă majoră de donare a ADN-ului reprezintă doar genele care sunt exprimate" [4] la un moment dat și implică mai întâi izolarea ARNm care codifică secvența de aminoacizi a proteinei de interes. Tratarea ARNm cu enzima virală transcriptază inversă în prezența trifosfaților nucleozidici (NTPs) determină ca o catenă de ADN matrice complementară sintetizată de ARNm, determină sinteza ARNm-ADN. catena de ARN este descompusă în condiții alcaline, obținând o moleculă de ADN monocatenar.

Dacă secvența de aminoacizi a unei proteine (și, prin urmare, secvența codonului) este cunoscută, sinteza automată a ADN-ului prin mijloace chimice sau enzimatice reprezintă o a treia modalitate prin care genele pot fi modificate. Această metodă este utilă numai pentru

TABELUL 6-1 Caracteristicile bibliotecilor genomice versus ADNc

Caracteristică	genomic	CDNA
Sursa materialului genetic	ADN genomic	ARNm celular sau tisular
Conipteuty (recombinanți independenți)	>100.000	5.000-20.000
Gama de dimensiuni ale recombinantelor ibp")	1.000-50.000	30-10.000
Prezența intronilor	Da	Nu
Prezența elementelor de reglementare	Da	Pot fi
Potrivit pentru exprimarea heterologă	Pot fi	Da

■bp. gropi de bază.

ARNm

Sinteza ADN, ARNm ca matrice

Hibrid ARN-ADN

Baza (descompune ARN-ul)

----------ADN

ONA polimerază

cDNA

Reverse

FUM Io promotor

Figure 6-5 ■ Method for preparation of cDNA from a mRNA transcript.

proteine relativ mici. În principiu, pentru prepararea unei biblioteci genomice, originea celulară a ADN-ului nu este o problemă, în timp ce originea celulară a ARNm este esențială pentru prepararea unei biblioteci de ADNc. Prin urmare, bibliotecile genomice variază de la specie la specie, dar nu de la țesut la țesut din cadrul acelei specii. ADNc variază în funcție de țesut și de stadiile de dezvoltare ale celulelor, țesuturilor sau speciilor. O altă distincție importantă este aceea că fragmentul de ADN din cromozomii eucarioți va conține exoni (segmente care codifică proteine) și introni (segmente necodificatoare între exoni), în timp ce în ADNc intronii sunt despărțiți.

Endonucleaze de restricție [8 ** 85]

Endonucleaza de restricție (sau enzima de restricție) este probabil cel mai bine descrisă ca un set de „foarfece moleculare" în natură . Endonucleazele de restricție sunt enzime bacteriene care, după cum sugerează și numele, scindează legăturile interne de fosfodiester ale unei molecule de ADN. Locul de clivaj pe un segment de ADN se află într-o secvență specifică de nucleotide de aproximativ șase până la opt perechi de baze. Au fost descoperite peste 500 de endonucleaze de restricție, iar acestea reacționează cu mai mult de 100 de situsuri de clivaj diferite. Reacția chimică a endonucleazei de restricție eliberează capătul 3' al unei baze ca alcool și capătul 5' ca monofosfat. Reacția generală este prezentată în Figura 6-6.

Locurile de recunoaștere pentru endonucleaze de restricție și: secvențe palindromice specifice de ADN"" lungi nu mai mult de 8 pb. Un număr dintre aceste palindroame sunt enumerate în Tabelul 6-2. Un palindrom este o secvență de litere care se citește la fel înainte și înapoi, de exemplu: „Un om. un plan, un canal: Panama!". „ADN-teren". — Hannah a văzut albinele? Hannah a făcut-o. Endonucleazele de restricție scindează ADN-ul la locurile palindromice pentru a produce mai multe tipuri de tăieturi:

eu

5' CCTAGG 3' — 5' CCTAG 3'

3' GGATCC 5' 3' GATCC 5'

eu

Tăierea de mai sus dă un capăt C/C „lipicios" în suprafață

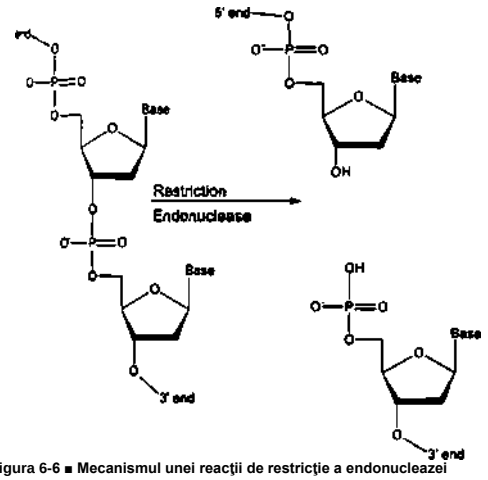


Figura 6-6 ■ Mecanismul unei reacţii de restricţie a endonucleazei •jon.

este relativ uşor de ligat cu capete complementare ale altor molecule ONA. O tăietură dintr-o endonuclează precum Waelli:

''CCIGC?' - 5'CCGG3'
"GGfCCJ' 3'GGCC5'

necesită metode mai complicate de ligatură în situsurile de clivaj palindromic ale ADN-ului vector pentru unele enzime de restricţie selectate sunt prezentate în Tabelul 6-2. Săgeata arată locul de clivaj . Endonucleazele de restricţie sunt un grup robust de enzime care formează o cutie de instrumente pentru cercetătorii care lucrează în domeniul ingineriei genetice. Aproximativ singura avertizare la utilizarea lor este una evidentă: ele trebuie alese pentru a nu-şi face tăietura în interiorul genei de interes.

ADN ligaze [88]

Când gena de interes a fost excizată din ADN-ul său de flancare de către endonucleazele de restricţie corespunzătoare şi ADN-ul vector a fost deschis (folosind aceeaşi endonuclează de restricţie pentru a rupe legăturile fosfodiester), cele două molecule de ADN diferite sunt reunite prin recoacere. În prima etapă a acestui proces, încălzirea derulează ADN-ul dublu catenar al vectorului. ADN-ul de inserţie sau pasager este adăugat la amestecul încălzit, iar răcirea ulterioară facilitează împerecherea catenelor complementare. Apoi, legăturile fosfodies ter sunt regenerate, legând cele două molecule de ADN.

vector şi inserare. Un total de patru astfel de legături trebuie reformate , câte două pe fiecare fir la locurile 5' şi 3'. Acest proces se numeşte *ligatură,* iar enzimele care catalizează reacţia sunt numite *ADN ligaze.* În mod obişnuit, ATP sau o altă sursă de energie este necesară pentru a conduce reacţia de ligatură, iar fragmentele linker de ADN sunt utilizate pentru a facilita cuplarea. Există mai multe tipuri diferite de reacţii de ligatură care sunt utilizate, în funcţie de tipul de produs endonuclează de restricţie care s-a format. ADN-ul cu capăt lipicios. utilizarea vectorului complementar şi a capetelor de inserţie care perechea cu uşurinţă bazele la tăieturi este probabil cea mai uşor de realizat, deşi există metode de ligatură a soiurilor cu capete tocite, folosind ADN ligază.

Th« Vector [8] *

Există mai multe metode disponibile pentru introducerea ADN-ului în celulele gazdă. Moleculele de ADN care se pot menţine prin replicare se numesc *repliconi.* Vectorii sunt subseturi de repliconi. În inginerie genetică, vectorul (purtător) este metoda cea mai utilizată pentru inserarea materialului genetic străin sau pasager într-o celulă. Vectorii sunt elemente genetice, cum ar fi plasmidele sau virusii, care se pot propaga şi care au fost proiectaţi astfel încât să poată accepta fragmente de ADN străin. În funcţie de vector, ele pot avea multe alte caracteristici, inclusiv mai multe site-uri de donare (o regiune care conţine mai multe site-uri de enzimă de restricţie în care o inserţie poate fi instalată sau îndepărtată), markeri de selecţie şi promotori transcripţionali. ADN-ul pasagerului trebuie să se integreze în ADN-ul celulei gazdă sau să fie transportat în celulă ca parte a unei molecule active biologic care se poate replica independent. Dacă acest rezultat nu este atins, gena inserată nu va fi transcrisă cu succes. Agentul biologic cel mai frecvent utilizat pentru transportul genelor în celulele bacteriene şi de drojdie este plasmida, cum ar fi plasmida bacteriană *E. coli* pBR322. O plasmidă este o moleculă de ADN cxtracromozomială circulară mică, dublu catenară, închisă. Această plasmidă conţine 4.361 hp şi poate transporta cantităţi relativ mici de ADN. Plasmidele apar în multe specii de bacterii şi drojdii. Uneori, plasmidele poartă propriile lor gene, de ex. genele foarte transmisibile pentru rezistenţa la antibiotice la unele specii bacteriene. O caracteristică importantă a unei plasmide este că are o origine de replicare *(ori)* care îi permite să se înmulţească independent de ADN-ul unei celule gazdă. Deşi într-o celulă poate exista mai mult de o copie a unei plasmide, numărul de copii este controlat de plasmida însăşi.

Un alt tip de vector de clonare este bacteriofagul (Fig. 6-7). Bacteriofagul A (lambda) posedă un genom de aproximativ 4,9 X ^{IO5} bp şi poate împacheta cantităţi mari de material genetic fără a afecta infecţiozitatea fagului. O bibliotecă mare de ADN poate fi creată, ambalată

TABELUL 6-2 Locurile de clivaj palindromic

AM AGICT	Asull TTiCGAA	*Ball* TGGiCCA	*BamHI* GkGATCC	*Bglll* AlGATG	*Clal* ATIlGAT	EcoRI G1AATTC
(iATiATC	Wort II GCICC	*Hfw* GCGiC	*Hindll* GTPylPuAC	/Wndll AIAGCTT	///«II CiCGG	*Kpnl* GGTAC-IC
.UM	*Pul* GWAIG	*Pvul* CGATICG	*Suh* GITCGAC	*Smal* CCCiGGG	*Xmal* CICCGGG	*Noil* GC1GGCCGC
;INTESTIN						

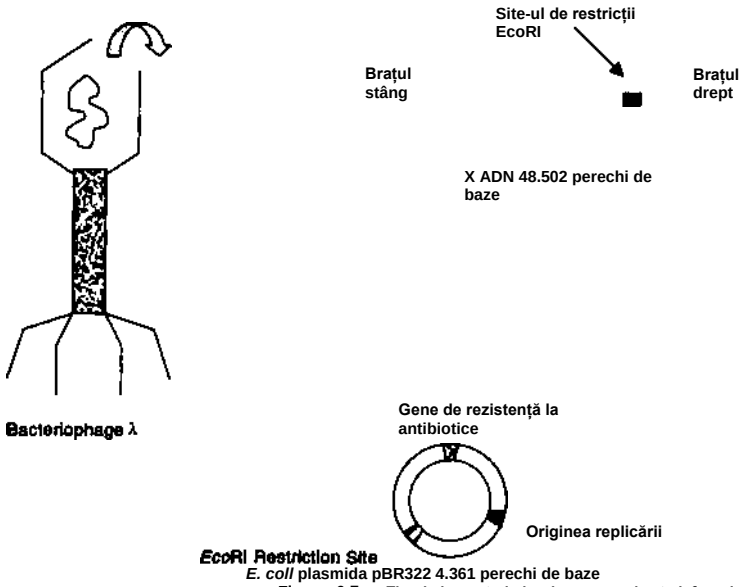


Figura 6-7 ■ Tipuri de vectori de clonare: un bacteriofag și o

bacteriofag A. iar când virusul infectează, introdus în tavane. Hibridizarea este apoi detectată prin screening cu sonde ADN." [7] În plus, există vectori speciali numiți fagemide, vaccinia și adenovirus pentru clonarea în celulele de mamifere și cromozomi artificiali de drojdii (YAC) care facilitează clonarea în drojdii."" Diferențele dintre acești vectori se referă la dimensiunea insertului pe care îl vor accepta, la metodele de selecție utilizate în clorură și la metodele de selecție utilizate. propagare.

Odată ce ADN-ul pasager a fost creat și vectorul plasmidic tăiat (ambele cu aceeași enzimă de restricție), insertul este legat în plasmidă împreună cu un promotor (o secvență scurtă de ADN care îmbunătățește transcripția - genei adiacente). Adesea, o genă care conferă rezistență la antibiotice legată de gena dorită este inserată ca instrument de selecție. Ideea din spatele acestui lucru este că, dacă gena este inserată în locația potrivită, celula bacteriană va crește pe un mediu care conține antibioticul. Bacteriile care nu conțin gena de rezistență și. prin urmare, lipsa genei necesare nu va crește. Acest lucru facilitează sarcina de screening pentru integrarea genei dorite. După ce molecula este legată, vectorul este în cele din urmă o moleculă de ADNr care poate fi inserată într-o celulă gazdă.

Celulele gazdă pot fi bacterii (cg. *E. coli),* drojdie eucariotă *iSaccharomyces cerevisiae).* sau linii celulare de mamifere incluzând ovarul de hamster chinezesc (CHO). Rinichi de maimuță verde africană (VERO). și rinichi de pui de hamster (BHK). Este ușor să crești concentrații mari de bacterii și celule de drojdie în fermentatoare pentru a produce concentrații mari de proteine. Sistemele de cultură de celule de mamifere dau de obicei randamente mai slabe de proteine, dar uneori acest lucru este acceptabil, mai ales atunci când produsul necesită modificări cheie posttranslaționale care nu apar în bacterii. Celulele gazdă care conțin vectorul sunt crescute în culturi la scară mică și selectate pentru gena dorită." Când este localizată clona care oferă cel mai bun randament proteic, organismul este crescut în condiții atent controlate și utilizat pentru a inocula fermentații la scară pilot. Parametri precum compoziția mediului de producție. pH, aerarea, agitația . și temperatura sunt investigați în această etapă pentru a optimiza diviziunea și replicarea celulei gazdă "celele gazdă" dorite. Fermentarea este extinsă în bioreactoare mai mari pentru izolarea pe scară largă a proteinei recombinate. Evident, culturile secretă propriile proteine naturale împreună cu proteina clonată sunt necesare înainte ca proteina recombinantă să fie testată ca agent farmaceutic nou, modificat genetic, odată ce selecția de celule gazdă nu este esențială. pierde spontan - plasmida. De obicei, această presiune este aplicată prin menținerea celulelor pe mediu care conține un antibiotic la care poartă o genă de rezistență.

UNELE TIPURI DE CLONARE

O listă a unor tipuri de clonare este dată în Tabelul 6-3.

Clonarea expresiilor funcționale [90]

Clonarea expresiei funcționale se concentrează pe obținerea unui ADNc specific cu funcție cunoscută. Există multe variații ale acestei abordări, dar toate se bazează pe capacitatea de a căuta și de a izola ADNc pe baza unei activități funcționale.

TABLE 6-3 Cloning Strategies

Strategy	Advantages	Disadvantages	Example
pMtitHin.il	Pnniikh information underlying the 3.3 x IO^9 bp. difficult to use with diseases Cystic fibrosis gene product genetic basts of known discuses caused by multiple interacting alleles		
biHi'in purification			
	Yields genetic infontwlion encoding Protein purification, especially for proteins of known structure and function	low-abuudunce proteins, is exacting: availability of appropriate libraries. incomplete coding sequences	^'Adrenergic receptor
Antibody hi\al	Yields genetic information encoding Involves protein purification. proteins of known structure and function	unrecognised cross-reactivity, incomplete coding sequences	Vitamin D receptor
liinftkmal expression	Yields genetic intomwiion encoding Function must be compatible with existing Substance K receptor a functionally active protein; dnes not require protein purification	library-screening technology	
Hutnulog) basxJ	Identification of related genes or gene families; relatively simple	Depends on preexisting gene sequence; can yield incomplete genes or genes of unknown function	Muscarinic receptor
Kx pressed sequence lugging	High throughput: identification of novel cDNAs	Incomplete coding sequences or genes of unknown function	
hul genomic sequencing	Knowledge of total genome; identification of all potential gene products	3.3 * KT^1 bp. labor intensive; genes ol' unknown function	*Haemophilia influenzae*

pot fi măsurate, de ex. măsurarea electrofiziologică a conductanțelor ionice în urma exprimării cADN-urilor în ovocite de broaște. Prin subdivizarea progresivă a pool-urilor de ADNc nio și urmărirea activității, este posibil să se obțină o singură clonă de ADNc care codifică funcționalitatea. Avantajul clonării expresiei funcționale este că nu se bazează pe cunoașterea secvenței primare de aminoacizi. Acesta este un avantaj clar atunci când încercați să clonați proteine cu abundență scăzută.

Clonarea poziționlă [90]

Clonarea poziționlă poate fi utilizată pentru a localiza fragmente de ADN care reprezintă gene înainte de izolarea ADN-ului. Un exemplu de utilizare a clonării poziționale este clonarea genei responsabile de fibroza chistică (FC). Studiind modelele de moștenire ale bolii și apoi comparându-le cu markerii cromozomiali cunoscuți (analiza legăturii), a fost posibil . fără a se cunoaște funcția genei, pentru a localiza gena pe cromozomul uman 7, Apoi, folosind o tehnică cunoscută sub denumirea de *mers chromiKinne,* gena a fost localizată într-o secvență de ADN care codifică o proteină cunoscută acum sub numele de regulator de conductanță transmembranară a fibrozei chistice <CFTR). Această proteină, necunoscută anterior, s-a dovedit a fi defectă la pacienții cu CF și ar putea reprezenta multe dintre qniptomele bolii. Ca și clonarea funcțională, clonarea poziționlă are avantajul că nu este necesară cunoașterea specifică a proteinei. De asemenea, este direct relevant pentru înțelegerea bolii umane și poate oferi noi ținte biologice importante pentru dezvoltarea medicamentelor și tratamentul bolii.

Clonarea bazată pe omologie

O altă strategie de clonare implică utilizarea genelor donate anterior pentru a ghida identificarea și clonarea genelor înrudite evolutiv. Această abordare, denumită *homol*

clonarea bazată pe ogie, profită de faptul că secvențele de maree de nucleo care codifică domenii funcționale importante ale proteinelor tind să fie conservate în timpul procesului de evoluție . Astfel, secvențele de nucleotide care codifică regiuni implicate cu legarea ligandului sau activitatea enzimatică pot fi utilizate ca sonde care se vor hibridiza cu secvențe de nucleotide complementare care pot fi prezente pe alte gene care leagă liganzi similari sau au activitate enzimatică similară. Această abordare poate fi combinată cu PCR 91'92 [pentru a] amplifica secvențele ADN . Utilizarea clonării pe bază de omologie are avantajele că poate fi utilizată pentru a identifica familiile de gene înrudite, nu se bazează pe purificarea sau activitatea funcțională a unei anumite proteine și poate oferi noi ținte pentru descoperirea medicamentelor . Utilitatea sa este compensată de posibilitatea ca fragmentul izolat să nu codifice o proteină completă sau funcțională sau că, în ciuda cunoașterii secvenței partajate, funcția reală a clonei poate fi dificil de identificat.

EXPRESIA ADN-ului CLONAT

Odată clonat, există multe posibilități diferite de exprimare și manipulare a secvențelor ADN. În ceea ce privește utilizarea genelor clonate în procesul de descoperire și dezvoltare a medicamentelor, există multe moduri evidente în care poate fi aplicată expresia secvențelor de ADN. Una dintre cele mai evidente este înlocuirea tehnologiilor mai vechi care implică purificarea proteinelor pentru uz uman, fie din surse animale, fie din subproduse umane, cum ar fi sângele. Un exemplu în acest sens este factorul VIII. o proteină în cascadă de coagulare utilizată pentru tratamentul hemofiliei, tulburări de sângerare legate genetic. Până de curând, singura sursă de factor VIII purificat era sângele uman și, în mod tragic, înainte ca impactul SIDA să fie pe deplin apreciat, stocurile de factor VIII fuseseră - contaminate cu HIV-I. rezultând infecția

de până la 75% dintre pacienții care primesc acest produs. De atunci, factorul care codifică gena TIte a fost donat, iar factorul VIII recombinant este acum disponibil ca produs purificat din celule de mamifere cultivate. Alți factori de coagulare recombinanți , inclusiv factorii Vila și IX. sunt în curs de dezvoltare și. împreună cu factorul VIII recombinant. va elimina riscul expunerii la agenți patogeni umani.

Alte exemple în care expresia genelor umane clonate oferă alternative la produsele existente anterior, includ insulina umană, care este acum un înlocuitor viabil al insulinei purificate bovine și porcine pentru tratamentul

diabetului zaharat și hormonul uman de creștere, care este utilizat pentru tratamentul deficienței hormonului de creștere la copii (piticism). Spre deosebire de insulina, hormonii de crestere de la alte specii de animale sunt ineficienti la om; astfel, până când hormonul uman recombinant de creștere a devenit disponibil, singura sursă de hormon uman de creștere a fost glandele pituitare ale cadavrelor. Acest lucru a limitat în mod evident furnizarea de hormon de creștere uman și. ca factorul VIII. pacienții expuși unei potențiale contaminări cu agenți patogeni umani. Hormonul uman de creștere recombinant poate fi acum produs prin exprimare în celulele bacteriene.

Expresia genelor clonate poate fi integrată în proiectarea rațională a medicamentelor prin furnizarea de informații detaliate despre structura și funcția locurilor de acțiune a medicamentului. Odată cu clonarea unei gene vine cunoașterea secvenței primare de aminoacizi a unei proteine receptor codificate. Această informație poate fi utilizată pentru a modela structura secundară și într-o încercare inițială de a defini domeniile funcționale ale proteinei, cum ar fi situsul său de legare a ligandului. Un astfel de model poate servi apoi ca bază pentru proiectarea experimentelor care pot fi utilizate pentru a testa modelul și pentru a facilita rafinarea ulterioară. De utilizare deosebită experimentele de arc mutageneză care utilizează tehnici ADNr pentru a schimba o secvență primară de aminoacizi, astfel încât consecințele să poată fi studiate. În plus, expresia unei proteine țintă donată poate fi utilizată pentru a genera probe pentru diferite determinări biofizice, cum ar fi cristalografia cu raze X. Această tehnică, care poate oferi informații detaliate despre structura moleculară tridimensională a unei proteine, necesită frecvent cantități mari de proteine, care în unele cazuri este disponibilă numai cu utilizarea sistemelor de expresie recombinantă.

La fel ca numeroasele strategii folosite pentru a clona genele, există multe strategii pentru exprimarea lor, care implică utilizarea fie de celule bacteriene sau eucariote și de vectori specializați compatibili cu expresia în celulele gazdă. Deoarece aceste celule nu exprimă în mod normal proteina de interes, această metodologie este adesea denumită *expresie heterologă.* Este, de asemenea, posibil să se prepare cARN din rDNA. care poate fi apoi utilizat fie pentru exprimare in vitro, fie pentru injectare direct în celule. În prima situație, ribozomii purificați sunt utilizați în eprubetă pentru a converti cARN în proteină; pentru această din urmă situație, ribozomii celulari endogeni produc proteina. O dezvoltare relativ nouă pentru expresia genelor clonate este utilizarea animalelor care au gena donată integrată stabil în genomul lor. Astfel de animale transgenice pot produce cantități foarte mari de proteine recombinate . care poate fi recoltat din lapte, sânge și lichid ascite.

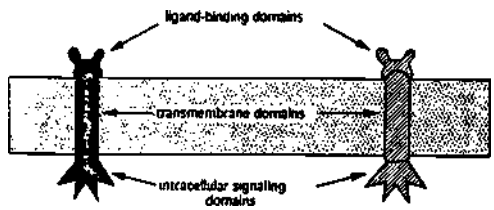
Alegerea unui anumit sistem de expresie depinde de o serie de factori. Randamentul proteic, cerințele pentru activitatea biologică și compatibilitatea proteinei exprimate cu
organismele gazdă sunt câteva. Un exemplu al problemei de compatibilitate este că bacteriile nu procesează proteinele exact în același mod ca și celulele de mamifere, astfel încât expresia proteinelor umane în bacterii nu va produce întotdeauna un produs activ sau orice produs. Cazuri ca acestea pot necesita exprimare în culturi de celule de mamifere. Alegerea unui sistem de expresie reflectă, de asemenea, vectorii disponibili și organismele gazdă corespondente. O cerință de bază pentru expresia heterologă a unei gene donate este prezența unui promotor care poate funcționa în organismul gazdă și un mecanism pentru introducerea genei donate în organism . Promotorul este locul specific la care ADN-polimeraza se leagă pentru a inițiа transcripția și este de obicei specific pentru organismul gazdă. Ca și în clonarea genelor, vectorii sunt plasmide sau viruși care au fost proiectați pentru a accepta ADNr și care conțin promotori care direcționează expresia ADNr. Tehnicile de introducere a vectorului în organism variază foarte mult și depind de dacă cineva este interesat de expresia tranzitorie a genei donate sau de expresia stabilă. În cel din urmă caz, integrarea în genomul gazdă este de obicei necesară: expresia tranzitorie necesită pur și simplu introducerea vectorului în celula gazdă.

MANIPULAREA INFORMAȚIILOR SECVENȚEI ADN-ului

Poate cel mai mare impact al tehnologiei rDNA constă în capacitatea sa de a modifica o secvență de ADN și de a crea molecule complet noi care, dacă sunt reintroduse în genom, pot fi moștenite și propagate în perpetuitate. Capacitatea de a modifica o secvență de ADN, literalmente într-o eprubetă, la discreția unei persoane . corporația sau națiunea aduce cu sine întrebări importante despre proprietate, etică și responsabilitate socială. Cu toate acestea, nu există nicio îndoială că beneficiile potențiale ale tratamentului bolilor umane sunt mari.

Există trei motive principale pentru utilizarea tehnologiei ADNr pentru a modifica secvențele de ADN. Primul este pur și simplu să cloneze ADN-ul pentru a facilita manipularea ulterioară. Al doilea este introducerea intenționată a mutațiilor, astfel încât efectul site-specific asupra structurii și funcției proteinei să poată fi studiat.'-' [1] " Al treilea motiv este adăugarea sau eliminarea secvențelor pentru a obține anumite atribute dorite în proteina recombinată. De exemplu. studii recente cu factor VIII arată că proteina conține o regiune mică de aminoacizi care sunt determinantul major pentru generarea de răspuns anti- imun al pacientului la factorul VIII autoimun al pacientului. inhibă activitatea factorului VIII, care este evident o complicație terapeutică gravă pentru pacienții care utilizează factor VIII pentru tratamentul hemofiliei .

Este posibilă combinarea elementelor a două proteine într-o nouă proteină recombinată. Proteina rezultată, denumită *proteină himerică sau fitsion,* poate avea apoi unele dintre proprietățile funcționale ale ambelor



proteine originale.

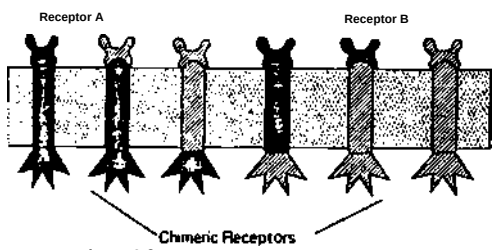


Figura 6-8 ■ Receptorii himeric.

Acest lucru este ilustrat în Figura 6-8 pentru doi receptori marcați *A* și *B.* Fiecare receptor are domenii funcționale care sunt responsabile pentru

legarea ligandului, integrarea în membrana plasmatică . și activarea căilor de semnalizare intracelulară. Folosind tehnici rDNA, se pot schimba aceste domenii funcționale pentru a crea receptori himeric care, de exemplu, con-Uin domeniul de legare a ligandului receptorului B, dar transmembrana și domeniile de semnalizare intracelulară ale receptorului.

Un alt motiv pentru combinarea elementelor a două proteine mtn o proteină recombinată este de a facilita exprimarea și purificarea acesteia. De exemplu, glutation S- transfera.se recombinant (GST), donat de la viermele parazit *Schisto-v<mu japmicum,* este puternic exprimat în *E. coli* și are un situs de legare pentru glutation. Secvențele heterologe care codifică -domeniile funcționale din alte proteine pot fi fuzionate, în cadru, la capătul carboxi al GST. iar proteina de fuziune rezultată este adesea exprimată la aceleași niveluri ca și GST în sine. În plus, proteina de fuziune rezultată păstrează încă capacitatea IIK de a lega glutationul, ceea ce înseamnă că cromatografia de afinitate, utilizând glutation care a fost legat covalent de agaroză, poate fi utilizată pentru o purificare într-o singură etapă a (proteinei de fuziune. Activitatea funcțională a domeniilor heterologu care au fost fuzionate cu GST, fie ca parte a studiului de fuziune, fie ca parte a studiului de fuziune, după fuziunea GST). proteine cu proteaze specifice care se scindează la joncțiunea dintre GST și domeniul heterolog. Proteinele de fuziune purificate pot fi, de asemenea, utilizate pentru a genera anticorpi pentru domeniile heterologe și pentru alte *studii* biochimice . proteinele recombinate rezultate
proteina poate fi apoi identificată prin imunofluorescență sau poate fi purificată cu anticorpi care recunosc epitopul.

NOI ȚINTE BIOLOGICE PENTRU DEZVOLTAREA MEDICAMENTELOR

Unul dintre rezultatele progresului care a fost realizat în identificarea și clonarea genelor este că multe proteine codificate de aceste gene reprezintă ținte complet noi pentru dezvoltarea medicamentelor. În unele cazuri, genele în sine pot reprezenta ținta finală pentru tratamentul unei boli sub formă de terapie genică. Clonarea genei fibrozei chistice este un exemplu atât de nouă țintă de medicament, cât și de genă care ar putea fi utilizată pentru a trata boala. Proteina codificată de această genă. CFTR. este o proteină membranară integrală necunoscută anterior care funcționează ca un canal pentru ionii de clorură. Mutațiile în *CFTR* stau la baza patofiziologiei fibrozei chistice și, în principiu, înlocuirea sau coexprimarea genei defecte cu gena sănătoasă, nemutată, ar vindeca boala. Este posibil, totuși, ca prin înțelegerea structurii și funcției CFTR-ului sănătos. medicamentele ar putea fi concepute pentru a interacționa cu CFTR-ul mutant și pentru a-și îmbunătăți funcția.

O consecință importantă a studiului noilor ținte de medicamente este recunoașterea faptului că multe ținte tradiționale, cum ar fi enzimele și receptorii, sunt considerabil mai eterogene decât se credea anterior. În loc de o enzimă sau receptor, pot exista mai multe subtipuri strâns legate sau izoforme, fiecare cu potențialul de a reprezenta o țintă separată de medicament. Acest lucru poate fi ilustrat cu enzima ciclooxigenază (COX), care este esențială pentru formarea glandinelor prostatice și care este ținta aspirinei și a agenților antiinflamatori nesteroidieni (NSAID). Până de curând. COX a fost considerat a fi o singură enzimă, dar studiile farmacologice și de clonare a genelor au arătat că există cel puțin trei forme de enzime, denumite COX-1. COX-2 și COX-3. Interesant, ele sunt reglementate diferențiat. COX-1 este exprimată constitutiv în multe țesuturi, în timp ce expresia COX-2 este indusă de procese inflamatorii. Astfel, dezvoltarea agenților selectivi COX-2 poate produce AINS cu aceeași eficacitate ca și agenții existenți (neselectivi), dar cu mai puține efecte secundare, cum ar fi cele asupra mucoasei gastrice.

Elucidarea familiei de receptori adrenergici este un alt exemplu în care studiile de clonare moleculară au relevat o eterogenitate necunoscută anterior, cu consecința furnizării de noi ținte pentru dezvoltarea medicamentelor. Receptorii adrenergici mediază efectele fiziologice ale catecolaminelor epinefrină și norepinefrină. Ele sunt, de asemenea, ținta multor medicamente utilizate în tratamentul unor afecțiuni precum insuficiența cardiacă congestivă, astmul, hipertensiunea arterială, glaucomul și hipertrofia benignă de prostată. Înainte de clonarea moleculară și purificarea receptorilor adrenergici, clasificarea farmacologică a acestei familii de receptori a constat din patru subtipuri: ai. *o:. 0 ₁ .* și *02.* Clonarea inițială a receptorului a-adrenergic în 1986 și studiile ulterioare de clonare a genelor au evidențiat cel puțin nouă subtipuri: *0 ₁ . 0?, 03. a ₁A . am- am.* O^A. «;»• și a>c (Capitolul 16).

Dovezile că există nouă subtipuri de receptori adrenergici sunt foarte importante în ceea ce privește înțelegerea

TABLE 6-4 Selected Examples of Receptor Subtype Heterogeneity

Receptor Superfamily	Original Subtypes	Present Subtypes
G-protein<oupled Adrenergic		
Dopamine	Pi.Psai.a! D,.D:	ßi- ßi> ßs* °IA> "ID- °in« °;A. a^B. ajC, Di. DJ", DJ, DJ. D,
Prostaglandin E;	EP..EP:, EP,	EP,.EP:, EPI".EP4
Receptor tyrosine kinase ncurotrophins	Nerve growth factor receptor	TrkA."TrkB. TritC
DNA binding Estrogen		
	Estrogen receptor	ERR1.ERR2
Thyroid hormone	Thyroid hormone receptor	TRa. TRE
Retinoic acid	Retinoic acid receptor	RARa, RARß
Ligand-activated channels Glycine		
GABAA	Glycine and/or strychnine receptor GABA and/or benzodiazepine receptor	m. a?, at (multisubunit)* a j, a;, atţ, cu. as, a« (multi subunit I6

■' Alicmaiivc mRNA splicing creates additional receptor heterogeneity.
"Only the heterogeneity of the ligand-Kinding subunit is listed, a mulliiuihunit structure combined with the heterogeneity of the other subunit» creates a very large number off» initial subtypes.

fiziologia receptorilor adrenergici și a medicamentelor în curs de dezvoltare care pot interacționa selectiv cu aceste subtipuri. De exemplu, în cazul p-aminoclonidinei ca agonist, un agent utilizat pentru scăderea presiunii intraoculare (PIO) în tratamentul glaucomului, poate fi acum posibil să se explice unele dintre efectele secundare farmacologice ale medicamentului (de exemplu bradicardie și sedare) prin invocarea interacțiunilor cu subtipurile adiționale de receptori os-adrenergici. Un interes considerabil este posibilitatea ca aceste efecte farmacologice (adică scăderea IOP, bradicardie și sedare) să fie mediate fiecare de unul dintre cele trei subtipuri diferite de receptori a,. Dacă acest lucru este adevărat, ar putea fi posibil să se dezvolte un agonist *ai* selectiv de subtip care să scadă IOP, dar nu provoacă bradicardie sau sedare. De asemenea, ar putea fi chiar posibil să se profite de farmacologie și să se dezvolte agenți adrenergici care scad selectiv ritmul cardiac sau produc sedare.

Descoperirea subtipurilor de receptori și enzime prin studiile de clonare moleculară pare a fi mai degrabă regula decât excepția și oferă o multitudine de potențiale noi ținte de medicamente (Tabelul 6-4). De remarcat doar câteva: au fost clonate 5 subtipuri de receptori de dopamină, înlocuind 2 definite farmacologic (Capitolul 15); Au fost donate 7 subtipuri de receptori de serotonină , înlocuind 3; Au fost izolate 4 gene care codifică receptori pentru prostaglandina E, inclusiv 12 variante alternative suplimentare de îmbinare a ARNm: și 3 receptori pentru factorul de creștere nervoasă au fost donați, înlocuind I.

NOIVE STRATEGII DE DEPISTARE A DROGURILOR

Combinația dintre expresia heterologă a ADN-ului donat, clonarea moleculară a noilor ținte biologice și capacitatea de a manipula secvențe de gene a creat noi instrumente puternice care pot fi aplicate procesului de descoperire și dezvoltare a medicamentelor. În aplicația sa cea mai simplă. capacitatea de a exprima pur și simplu ținte de proteine receptoare nou identificate oferă un mijloc nou de obținere a formării care poate fi dificil, sau chiar imposibil, de obținut

din sisteme biologice native mai complexe. Atunci: este un motiv pentru asta. O proteină nou identificată poate fi exprimată izolat. Chiar și pentru subtipurile de enzime sau receptori strâns legate, expresia heterologă a subtipului individual poate furniza date care sunt specifice subtipului care se exprimă, în timp ce datele din sistemele biologice native vor reflecta suma subtipurilor individuale care pot fi prezente.

Avantajul potențial al exprimării heterologe este ilustrat în Figura 6-9 pentru interacțiunea unui medicament cu mai multe situsuri de legare. În *panoul A.* care pot reprezenta datele obținute dintr-un sistem biologic nativ, arcul de date este complex, iar curba reflectă interacțiunile medicamentului cu două populații de receptori: una cu afinitate mare, reprezentând 50% din populația totală de receptori, și una cu afinitate scăzută, reprezentând restul de 50%. Contribuțiile individuale ale acestor două populații de receptori sunt indicate în *panoul B.* care ar putea reflecta și datele obținute dacă ADNr care codifică acești doi receptori ar fi exprimat individual într-un sistem de expresie heterolog. Deși în unele cazuri datele, ca în *panoul A,* pot fi analizate cu succes, adesea nu pot, mai ales dacă sunt prezente mai mult de două subtipuri sau dacă oricare subtip reprezintă le» de peste 10% din populația totală de receptori sau dacă afinitățile medicamentului pentru cele două populații de receptori diferă cu mai puțin de I O-fold.

Un alt motiv important pentru integrarea expresiei heterologe în strategiile de screening de droguri este că datele pot fi obținute de obicei pentru proteina țintă umană, mai degrabă decât pentru un substitut animal. Aceasta nu înseamnă că preparatele de organe sau modelele animale vor fi înlocuite în totalitate. Cu toate acestea, în scopul identificării compușilor de plumb și al optimizării selectivității, afinității etc., utilizarea sistemelor de expresie recombinantă oferă câteva avantaje evidente.

Prin combinarea expresiei heterologe cu teste funcționale noi, este posibilă creșterea atât a specificității, cât și a randamentului (numărul de compuși care pot fi verificați).

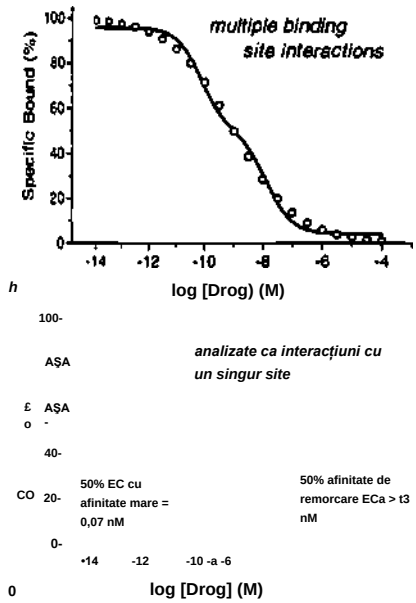


Figura 6-9 a Date complicate de la legarea la mai multe receptoare sau subtipuri versus acțiunea de masă clasică.

pe unitatea de timp). De exemplu, au fost dezvoltate gene reporter care răspund la o varietate de al doilea mesager intracelular . cum ar fi activarea proteinelor care leagă nucleotidele de guanină (proteine G) și nivelurile de cAMP. sau calciu. O abordare a dezvoltării de noi teste funcționale implică utilizarea regiunilor promotoare din ADN care controlează transcripția genelor. Această abordare este exemplificată de

element de răspuns cAMP (CRE). Aceasta este o secvență de ADN definită în mod specific, care este un loc de legare pentru proteina de legare a elementului de răspuns (CREB) cAMP. În condiția nestimulată, legarea CREB la CRE împiedică transcripția și exprimarea genelor care îl urmează (Fig. 6-10). Când CREB este fosforilat de protein kinaza dependentă de cAMP (PKA). cu toate acestea, conformația sa se schimbă, permițând transcripția și exprimarea genei din aval . Astfel, crește AMPc intracelular. precum cele cauzate de receptorii care activează adenilil ciclaza (de exemplu /3-adrenergic. vasopresină și multe altele), vor stimula activitatea PKA. care, la rândul său, are ca rezultat fosforizarea CREB și activarea transcripției genelor.

În natură, există un număr limitat de gene a căror activitate este reglementată de un CRE. Din punct de vedere biologic, totuși, expresia - aproape oricărei gene poate fi reglată într-un mod dependent de cAMP dacă este plasată în aval de un CRE. folosind tehnici ADNr. Dacă produsele exprimării genei din aval pot fi detectate cu ușurință, ei pot servi ca reporteri pentru orice receptor sau enzimă care poate modula formarea cAMP în celulă. Genele care codifică cloram fenicol acetil transferaza (CAT), luciferaza și ^galac tozidaza sunt trei exemple de potențiale „gene reporter" ale căror produse pot fi detectate cu ușurință. Au fost dezvoltate teste enzimatice sensibile pentru toate aceste enzime; astfel orice modificări ale transcripției lor vor fi reflectate rapid de modificările activității enzimatice. Prin coexprimarea genei reporter împreună cu genele care codifică receptorii și enzimele care modulează formarea cAMP, este posibil să se obțină măsuri funcționale foarte sensibile ale activării enzimei sau receptorului presat cu coex.

Un alt exemplu de utilizare a unei gene reporter pentru screening-ul de droguri de mare capacitate este testul tehnologiei de selecție și amplificare a receptorului (r-SAT). Acest test profită de faptul că activarea mai multor clase diferite de receptori poate provoca proliferarea celulară. Dacă genele pentru astfel de receptori sunt legate de o genă reporter, cum ar fi

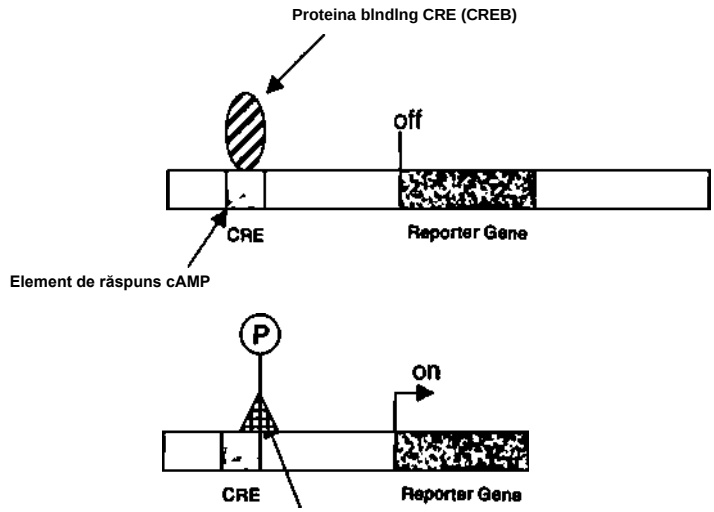


Figura 6-10 ■ Activarea transcripției de către un element de răspuns cAMP (CRE). CREB este fosforilat de cAMP-depen-M protein kinaza.

/3-galactozidază. activitatea reporterului va fi crescută pe măsură ce numărul de celule crește ca o consecință a activării receptorului. Inițial, o limitare a acestui test a fost că a funcționat numai cu receptori care se cuplatau în mod normal la proliferarea celulară; prin realizarea unei mutații într-una dintre proteinele mesager secundar implicate în răspunsul proliferativ, totuși, a fost posibil să se obțină receptori suplimentari care să funcționeze în acest test. Această proteină mesager secund. G,. a fost clonat și a fost realizată o himeră recombinantă care a inclus o parte a unui al doilea mesager cunoscut sub numele de G. În celulele native, receptorii care activează Gi nu sunt cunoscuți pentru stimularea proliferării celulare, dar atunci când astfel de receptori sunt presați coex în testul r-SAT cu Gq $_{himeric}$. activitatea lor poate fi măsurată.

O strategie similară care implică proteine himerice a fost utilizată pentru receptorii ale căror căi de semnalizare ale mesagerului doi nu sunt clar înțelese. De exemplu, dezvoltarea potențialilor agenți terapeutici care acționează asupra receptorului hormonului de creștere uman a fost dificilă din cauza lipsei unui test de semnalizare bun. Activitatea funcțională a altor receptori care sunt legați structural și funcțional de receptorul hormonului de creștere poate fi măsurată, totuși, într-un test de proliferare celulară. Un astfel de receptor care a fost donat este receptorul murin pentru factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Prin realizarea unui receptor himeric recombinant care conține domeniul de legare a ligandului receptorului hormonului de creștere uman cu domeniul de cuplare al mesagerului al doilea al receptorului G-CSF de mureină, a fost posibil să se stimuleze proliferarea celulară cu hormonul de creștere uman.

În plus față de furnizarea unui ecran farmacologic util pentru analogii hormonului de creștere uman, construcția acestui receptor himeric oferă o perspectivă considerabilă asupra mecanismului de activare a receptorului hormonului de creștere indus de agonist . Domeniul de legare a hormonului de creștere este clar localizat la capătul amino extracelular al receptorului, în timp ce domeniile transmembranare și intracelulare sunt implicate în procesul de transducție a semnalului. Sa stabilit, de asemenea, că transducția cu succes a semnalului necesită dimerizarea receptorului de către agonist (adică interacțiunea simultană a două molecule de receptor cu o moleculă de hormon de creștere). Pe baza acestor informații, a fost utilizată o strategie bazată pe mecanism pentru proiectarea potențialilor antagoniști. Astfel, au fost preparați analogi ai hormonului de creștere uman care au fost incapabili să producă dimerizarea receptorului și s-au dovedit a fi antagoniști puternici.

PRELUCRAREA PROTEINEI RECOMBINANTE

Procesarea conținutului de fermentație pentru a izola o proteină recombinată este adesea o operație dificilă, care necesită la fel de multă artă ca și știință. În bulionul de fermentație se găsesc celule bacteriene întregi, celule lizate, fragmente celulare, nucleotide, proteine bacteriene normale, proteina recombinată și componentele mediului de particule. Dacă a fost utilizată o bacterie Gram-negativă precum *E. coli* . pot fi prezente endotoxine lipopolizaharide (pirogene). Când sunt utilizate culturi de celule animale, se presupune în mod obișnuit că particulele de virus pot fi prezente. Virusurile pot fi introduse și de nutrienții culturii, gen-

cratcd de o linie celulară infectată sau introdus prin scrum animal. Purificarea unei proteine ADNr, menținând în același timp factorii care o mențin în conformația sa tridimensională activă din acest amestec, poate fi dificilă deoarece fiecare etapă trebuie proiectată pentru a se asigura că proteina rămâne intactă și activă farmacologic. Trebuie concepute teste care să permită evaluarea activității proteinei la fiecare etapă de purificare. În consecință, structura și activitatea proteinei recombinante trebuie luate în considerare în toate etapele purificării . și trebuie efectuate teste pentru a măsura cantitatea de proteină intactă, purificată.

O schemă generală pentru purificarea unei proteine ADNr este următoarea: [95]

- *Îndepărtarea particulelor.* Particulele pot fi îndepărtate prin centrifugare . umplere, ultrafiltrare și filtrare în flux tangențial. Particulele de virus pot fi inactivate prin încălzire dacă peptida ADNr poate tolera procedura.
- *Concentrație.* Volumul amestecului este redus, ceea ce crește concentrația conținutului. Adesea, concentrația este realizabilă prin etapa de filtrare, mai ales dacă se folosește ultrafiltrarea.
- *Purificarea inițială.* Purificarea inițială a amestecului se realizează uneori prin precipitarea proteinelor, folosind o creștere lentă, în trepte, a puterii ionice a soluției (sărare). Sulfatul de amoniu este o sare tipică care poate fi utilizată în soluții apoase reci. Solvenții organici miscibili cu apa, cum ar fi acidul tricloracetic și polietilenglicolul, modifică constanta dielectrică a soluției și, de asemenea, efectuează precipitarea proteinelor.
- *Purificare intermediară.* În această etapă, proteinele pot fi dializate împotriva apei pentru a îndepărta sărurile, care au fost utilizate în etapa de precipitare. Cromatografia cu schimb de ioni este utilizată pentru a efectua o separare oarecum brută a proteinelor pe baza comportamentului lor într-un gradient de pH sau sare pe rășină. Un alt pas care poate fi luat este excluderea mărimii (filtrare pe gel! cromatografie . Gelurile cu limite adecvate de greutate moleculară pot produce o separare oarecum cu rezoluție scăzută a proteinelor cu o greutate moleculară dorită. Dacă o proteină bacteriană nativă care a fost transportată până aici are aproape aceeași greutate moleculară » proteina ADNr, nu va avea loc nicio separare.
- *Purificare finală.* Purificarea finală implică de obicei utilizarea cromatografiei de înaltă rezoluție, de obicei cromatografiei lichide de înaltă performanță. O abundență de faze staționare comerciale permite diferite tipuri de cromatografie de adsorbție (fază normală și inversă), cromatografie cu schimb de ioni . cromatografia de imunoafinitate, cromatografia cu interacțiune hidrofobă și cromatografia de excludere a mărimii . Fracțiile de proteine sunt colectate pur și simplu atunci când eluează din coloană și sunt concentrate și testate pentru activitate.
- *Sterilizare și formulare.* Acest pas poate fi realizat prin ultrafiltrare pentru a elimina pirogenii sau prin încălzire dacă proteina poate rezista la acest lucru. Formularea poate implica reconstituirea în soluții stabile pentru administrare sau determinarea condițiilor optime de stabilitate atunci când sunt prezentate pentru studii clinice.

Factorii de complicare includ *(a)* proteinele care se desfășoară într-o conformație inactivă în timpul procesării (este posibil să nu fie posibilă replierea corectă a proteinei) și *(b)* proteaze care sunt produse în mod obișnuit de celulele bacteriene, de drojdie și de mamifere, care pot degrada parțial proteina.

FARMACEUTICA AGENȚILOR PRODUCEȚI DE ADN RECOMBINANT (rONA).

„Metodele ADN au facilitat producerea de proteine foarte pure, utile din punct de vedere terapeutic. Proprietățile fizico-chimice și farmaceutice ale acestor agenți sunt cele ale proteinelor, ceea ce înseamnă că farmaciștii trebuie să înțeleagă chimia fondului chimia instabilității) proteinelor pentru a u<ire. manipulați, distribuiți, reconstituiți și administrați aceste medicamente proteice. Instabilitățile dintre proteine pot fi fizice și chimice. În primul caz, proteina se poate lipi de vasele de clasă sau flocula, modificând doza pe care o va primi pacientul. În cea din urmă ușurință, reacțiile chimice care au loc asupra proteinei pot modifica tipul sau stereochimia *aminoacizilor* , pot schimba poziția legăturilor disulfurice, pot scinda lanțurile peptidice în sine și pot modifica distribuția sarcinii proteinei. Oricare dintre acestea poate provoca denaturarea desfășurată) a proteinei și pierderea activității, făcând molecula inutilă ca medicament. Instabilitatea chimică poate fi o problemă în timpul etapelor de purificare a unei proteine, când molecula poate fi supusă acizilor sau bazelor, dar poate apărea instabil la punctul de administrare când, de exemplu, o proteină liofilizată este reconstituită. Farmacia trebuie să înțeleagă câteva concepte despre instabilitatea chimică și fizică a proteinelor pentru a prezice și a gestiona potențialele probleme.

Instabilitatea chimică a proteinelor [6 ']

Vezi Figura 6* 11.

- *H\M\ut* Reacțiile hidrolitice ale legăturilor peptidice pot W lanțul polimeric. Reziduurile de aspartat hidrolizează cu 100 de var mai repede în acizi diluați decât alți aminoacizi în aceleași condiții. Ca regulă generală a hidrolizei pcpltdc, legăturile Asp-Pru > Asp-X sau X-Asp. Acest lucru propriu-zis al Asp se datorează probabil funcției autocatalitice a grupării utboxil a lanțului lateral Asp. Asn. Asp, Gin. și Glu hidrolizează excepțional aliat cu ușurință dacă apar imediat după io Gly. Ser, Ala și Pro. În cadrul acestor grupări. Asn și Gin accelerează hidroliza mai mult cu un pH scăzut. în timp ce Asp și Glu hidrolizează cel mai ușor la pH ridicat. când grupările carboxil ale catenei laterale sunt ionizate.
- *Deuimdare.* Gin și Asn suferă reacții hidrolitice care deamidează lanțurile lor laterale. Aceste reacții transformă reziduurile neutre de aminoacizi în altele încărcate. Gin este convocat la Glu și Asn la Asp. Tipul de aminoacid este schimbat, dar (lanțul nu este scindat. Acest proces este, în mod eficient, izomerizarea secvenței primare și poate influența activitatea biologică . Reacția de deamidare a reziduurilor de Asn este accelerată în condiții de pH neutru sau alcalin. Un intermediar imid ciclic cu cinci membri format prin atacul intramolecular al atomului de carbon (azot) pe partea laterală a carbonilului accelerant Imida ciclică se hidrolizează spontan pentru a da un amestec de reziduuri — peptida aspartil și un izotoon.
- *Rawniiatiun.* Reacțiile de racemizare catalizate de baze pot apărea în oricare dintre aminoacizi, cu excepția glicinei, care este chirală. Raecmizările produc proteine cu amestecuri de configurații de i.- și ojinino acid. Reacția are loc în urma (abstracția „-hidrogenului din aminoacid pentru a forma acarhanion. După cum ar fi de așteptat, stabilitatea ionului carban controlează viteza reacției. Asp, care suferă wcmizaiion prin intermediar imid aciclic, racemiz.es 105 limo bister decât Asn liber. Prin comparație, alți aminoacizi.

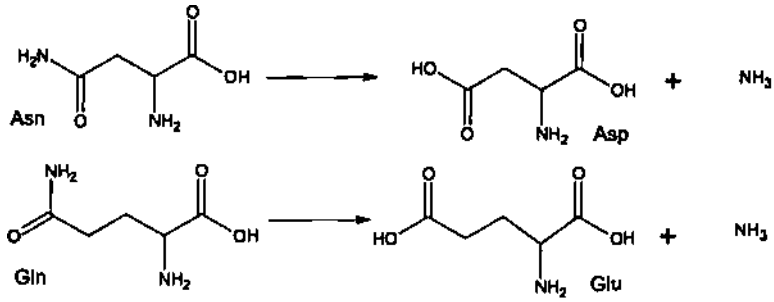
  într-o proteină raecmize de aproximativ 2 până la 4 ori mai repede decât omologii lor liberi.
- *^Kliminaiian.* Proteine care conțin Cys, Ser. Thr, Phe. și Lys suferă o eliminare ușoară în condiții alcaline care facilitează formarea unui carbanion u.
- *Oxidare.* Oxidarea poate avea loc la aminoacizii Met și Cys care conțin sulf și la toți aminoacizii aromatici His. Tip și Tyr. Aceste reacții pot apărea în timpul procesării proteinelor, precum și în timpul depozitării. Metionina (CHrS-R) este oxidabilă la pH scăzut de peroxid de hidrogen sau oxigen molecular pentru a produce un sulfoxid (R-SO-CH.,) și o sulfonă (R-SOj-CH^. Gruparea tiol a Cys (R-SH) poate suferi o oxidare succesivă la acidul sulfonic corespunzător (R-SOH-RS; acid sulfidic (R-SOH) . H). și acid sulfonic (R-SO^H) O serie de factori, inclusiv pH-ul, pot fi convertite în legături disulfuri (-S-) și invers, legăturile disulfuri se rup și se modifică în diferite poziții peptidele . Se crede că oxidarea inelelor aromatice ale reziduurilor His și Tyr are loc cu o varietate de enzime oxidante.

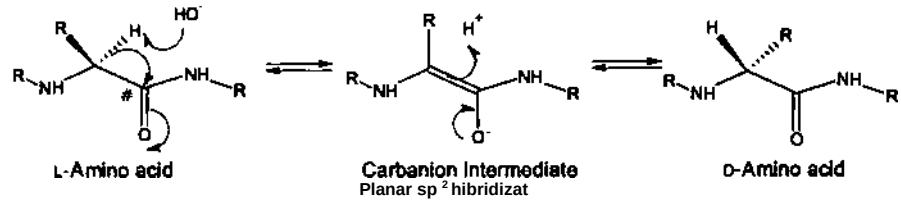
Instabilitatea fizică a proteinelor'®

Modificările chimice nu sunt singura sursă de instabilitate a proteinelor . O proteină este un polimer mare, globular, care există în anumite forme specifice de structură secundară, terțiară și cuaternară. O proteină nu este o structură fixă, rigidă. Mole cule este în mișcare dinamică, iar structura prelevează o serie de spațiu tridimensional. În timpul acestei mișcări, legăturile intramoleculare necovalente se pot rupe, reforma și rupe din nou, dar forma generală rămâne centrată în jurul unui minim de energie care reprezintă cel mai probabil (și activ farmacologic) conformator al moleculei. Orice modificare majoră a conformației poate desființa activitatea proteinei. Moleculele mici de medicament nu demonstrează această problemă. O proteină globulară se pliază în mod normal, astfel încât grupările hidrofobe sunt direcționate spre interior, iar grupările hidrofile sunt direcționate spre exterior. Acest aranjament facilitează solubilitatea în apă a proteinei. Dacă proteina normală se desfășoară, se poate replia pentru a produce modificări ale legăturilor de hidrogen, ale sarcinii și ale efectelor hidrofobe. Proteina își pierde structura globulară . iar grupările hidrofobe pot fi repoziționate spre exterior. Proteina desfășurată poate suferi ulterior interacțiuni fizice suplimentare. Pierderea structurii globulare a unei proteine este denumită *denaturare.*

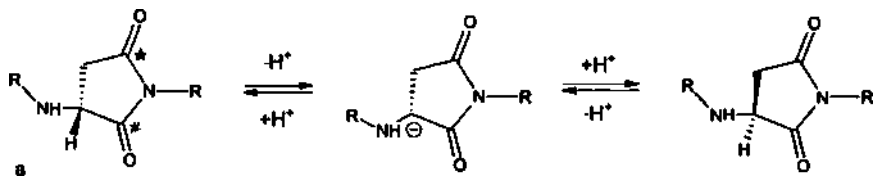
Denaturarea este, de departe. aspectul cel mai larg studiat al instabilității proteinelor. În acest proces, plierea tridimensională a moleculei native este perturbată la nivelul structurii terțiare și, eventual, secundare. Când o proteină se denaturează, structura fizică se modifică mai degrabă decât compoziția chimică. Proteina în mod normal globulară se desfășoară, expunând reziduuri hidrofobe și eliminând - structura tridimensională nativă. Factorii care afectează denaturarea proteinelor sunt temperatura, pH-ul, tăria ionică a mediului, includerea de substanțe dizolvate organice (uree, săruri de guanidină, acetamidă și formamidă) și prezența solvenților organici precum alcooli sau acetonă. Denaturarea poate fi reversibilă sau ireversibilă. Dacă proteina denaturată își poate recăpăta forma nativă atunci când denaturantul este îndepărtat prin dializă, va avea loc denaturarea reversibilă. Proteinele denaturate sunt în general insolubile în apă, nu au activitate biologică și devin sus-

Hidroliza-Deamidare





Dacă R=CH2COOH (aspartat): autocataliză



p-Eliminare catalizată de bază

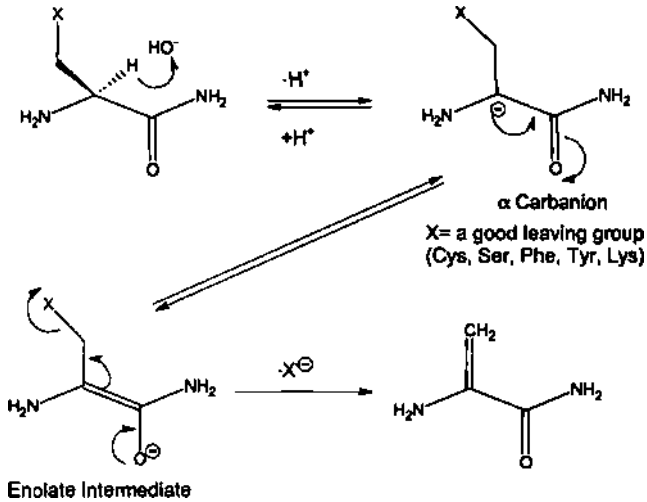


Figura 6-11 ■ a. Reacții de descompunere a proteinelor , b. ^-Eliminare.

•cpiiNe la hidroliza enzimatică. Interfața aer-apă {-rezistă .1 suprafață hidrofobă care poate facilita în.ilurali«n proteine Interfețe ca acestea sunt întâlnite frecvent în dispozitivele de administrare a medicamentelor și pungile intravenoase (IV).

Adsorbția de suprafață a proteinelor este caracterizată prin aderența proteinei la suprafețe, cum ar fi pereții conimcmil FORMA de dozare și dispozitivele de administrare a medicamentelor, ampule și tubulatura IV. Proteinele pot adera la sticlă, materiale plastice, cauciuc, polietilenă și clorură de polivinil. Acest fenomen se numește *floculare.* Suprafețele interioare ale pompelor de eliberare intravenoasă ȘI ale pungilor de livrare intravenoasă ridică probleme speciale de acest fel. Proteinele floculate nu pot fi dozate corect.

\f*gregatim* rezultă atunci când moleculele de proteine, în miluție apoasă, se autoasociează pentru a forma dimeri, trimeri, tetrameri, hwamers. și agregate macromoleculare mari. Sclf-asso- o.iimn depinde de pH-ul mediului, precum și de compoziția solventului, puterea ionică și proprietățile dielectrice. Cantități moderate de denaturanți (sub concentrația care ar provoca denaturarea) pot provoca, de asemenea, agregarea proteinelor . Intermediarii parțial desfășurați au tendința de a se agrega. Soluțiile concentrate de proteine, cum ar fi o immu-.flobnlin pentru injecție, se pot agrega cu timpul de depozitare ontlteshell Prezența particulelor în preparat este th; indiciul farmacistului că soluția de anticorpi este defectă.

Precipitația are loc de obicei împreună cu denaturarea. Investigațiile de-i.kd au fost efectuate cu insulină, ■vinch formează un precipitat fin divizat pe pereții unui dispozitiv de iniudiin sau ai recipientului său în formă de dozare. Se crede că insulina suferă denaturarea la inter- 1». facilitând procesul de precipitare Ilie. Concentrația <1 ion de zinc. pH. iar prezența unor adjuvanți precum prol-unina afectează, de asemenea, reacția de precipitare a insulinei.

Imunogenitatea medicamentelor produse biotehnologic [97 - 98]

Elementele prin însăși natura lor sunt antigene. O proteină umană, LA concentrația sa fiziologică tipică, poate prezenta proprietăți imunogene complet diferite atunci când este utilizată în concentrația mai mare care ar fi utilizată într-un medicament. Cu excepția cazului în care o proteină derivată din biotehnologie este concepută pentru a fi 100% complementară cu forma umană, ea va diferi între mai mulți epitopi majori. Proteina poate atinge modificări ale secvenței sale de aminoacizi (substituții de „aminoacid cu altul). Pot exista adaosuri sau deletii de aminoacizi. Grupări metionil N-terminale, modele de pliere inutetorabnomiale sau oxidarea unui lanț lateral care conține sulf al unei metionine sau al unei cisteine. În PLUS, atunci când o proteină a fost produsă prin utilizarea unui vector bacterian, o cantitate finită de material imunoreactiv poate trece în produsul final. Toate aceste elemente enumerate contribuie la antigenicitatea unei proteine produse biotehnologic. Atunci când este administrat unui pacient uman, sistemul imunitar al gazdei va reacționa la proteină la fel ca la un atac de .Mohiil și o va neutraliza. Acesta este motivul pentru care cercetările au întreprins Ven pentru a crea medicamente 100% proteice umane, precum j-insulina, pe care pacienții vor trebui să le ia pentru o lungă perioadă de timp. În plus, unele dintre cele mai promițătoare produse biotehnologice ik-K. Acești anticorpi monoclonali sunt produși la șoareci prin utilizarea genelor *umanizate* pentru a evita reacția umană la anticorpul de șoarece.

LIVRAREA SI FARMACOCINETICA PRODUSELOR BIOTEHNOLOGICE”

Ca și în cazul oricărei clase de medicamente, chimistul medicinal și farmacistul trebuie să fie preocupați de parametrii de absorbție, distribuție, metabolizare și excreție (ADME) ai medicamentelor proteice. Medicamentele produse prin biotehnologie adaugă complexități care nu sunt întâlnite cu moleculele de medicamente „tradiționale” cu greutate moleculară mică. Parametrii ADME sunt necesari pentru a calcula parametrii farmacocinetici și farmacodinamici pentru o anumită proteină. Ca și în cazul oricărui medicament, acești parametri sunt esențiali în calcularea dozei optime pentru un răspuns dat, stabilirea cât de des trebuie administrat medicamentul pentru a obține o stare de echilibru și ajustarea dozei pentru a obține cel mai bun timp posibil de rezidență la receptor (parametri farmacodinamici).

Livrarea medicamentelor cu greutățile moleculare și legăturile corespunzătoare ale proteinelor în corpul uman este o sarcină complexă. Calea orală nu poate fi utilizată cu o proteină, deoarece aciditatea stomacului îi va cataliza hidroliza, cu excepția cazului în care medicamentul este acoperit enteric. Legăturile peptidice sunt labile din punct de vedere chimic, iar enzimele proteolitice care sunt prezente în tot corpul pot ataca și distruge medicamentele proteice. Hidroliza și descompunerea peptidazei au loc și în timpul transportului membranar prin endoteliul vascular, la locul de administrare . și toate locurile de reacție în ficat, sânge, rinichi și majoritatea țesuturilor și fluidelor corpului. Este posibil să se evite aceste enzime prin saturarea lor cu concentrații mari de medicament sau prin coadministrarea inhibitorilor de peptidază. Poate apărea și metabolismul oxidativ al inelelor aromatice și oxidarea sulfului . Proteinele se descompun de obicei în fragmente mici care sunt ușor hidrolizate, iar aminoacizii individuali sunt asimilați în noi peptide. Un obstacol potențial serios pentru un profil farmacocinetic este tendința proteinelor administrate ca medicamente de a se lega de proteinele plasmatice, cum ar fi albumina scrum. Dacă se întâmplă acest lucru, ei intră într-un nou compartiment de biodistribuție din care pot ieși încet. În prezent, căile de administrare disponibile pentru medicamentele proteice sunt în mare parte subcutanate și intramusculare . Multe cercetări în desfășurare sunt direcționate spre a face medicamentele peptidice mai biodisponibile. Un exemplu în acest sens este conjugarea interleukinei-2 cu polietilen glicol (PEG). Aceste așa-numite proteine pegilate tind să aibă un clearance de eliminare mai lentă și un clearance mai lung (,. decât intcrlcukin-2 singur. O altă strategie utilizată este instalarea unui fragment de zahăr protetic pe peptidă. Franța de zahăr va ajusta coeficientul de partiție al medicamentului, făcându-l probabil mai solubil în apă.

PRODUSE MEDICAMENTE RECOMBINANTE

Hormonii

Insulină umană, recombinantă. [100] ^ [01] Insulina umană a fost prima macromoleculă biologică activă farmacologic care a fost produsă prin inginerie genetică. FDA a aprobat medicamentul în 1982 pentru tratamentul diabetului zaharat de tip I (dependent de insulină) (vezi capitolul 25). Proteina insulinei este o polipeptidă cu două catene care conține 51 de resturi de aminoacizi. Lanțul A este compus din 21 de aminoacizi, iar lanțul B con-

lains 30. Molecula de insulină umană are trei legături disulfurice. CysA? la CysB?. CysA 2n lo CysB| 9 . şi o legătură in-irachain. CysA (, lo CysA n . Insulina este secretată de celulele ^ ale insulelor pancreatice Langerhans, inițial ca un singur lanț peptidic numit *proinsulină. Scindarea* enzimatică a (propeptidul eliberează insulină.

Din punct de vedere istoric, insulina a fost izolată din surse bovine sau porcine. Utilizarea acestor agenți nu a fost fără dificultate. Atât insulina porcină, cât și cea bovină diferă în secvența de aminoacizi, Ala înlocuind Thr la capătul C-terminal al lanțului B uman (Bw). Insulina bovină diferă, de asemenea, ca secvență de insulina umană, Ala subsliluzând Thr al A8 și Vai substituind izoleucina la A H) . Aceste diferențe, mici (deși pot părea, au ca rezultat reacții imunologice la unii pacienți. Ajustări la (formularea de insulină bovină și porcină a dus la produse care diferă prin var de debut, var la reducerea vârfului glucozei și durata de acțiune. Acești parametri au fost variați prin adăugarea de prolamină și zinc (care au o durată mai lungă a particulelor) adjuslmenl de (a pH-ul la neutralitate, care s-a stabilizat (el preparat. Insulinele au fost caracterizate ca regulate (de scurtă durată llelin. 4 la 12 ore), semilente (ullra- durată scurtă), lente (intermediară [1 până la 3 ore până la vârf. 24 ore duralionl). și ullralenie (forma suplimentară prelungită de durata insuleneralâ WH (insulinărulină a fost prelungită). Hagedorn), care a avut un timp iniermediaie de debut și vârf de var (1 până la 3 ore) și o durată lungă de acțiune (16 până la 24 ore).

Producerea unei insuline recombinate care nu se poate distinge din punct de vedere chimic și fizic de hormonul pancreatic uman a fost o realizare majoră. Problema cu imunoreaclivitatea a fost eliminată, pirogenul (produsul ADNr este zero. Insulina nu este contaminată cu alte peptide, iar hormonul poate fi biosintetizat în quanlili mai mari. Insulina umană (rADN) este disponibilă ca Humulină. Novolină și un număr diferit de analogi farmaceutici. Humulina este produsă prin utilizarea *E. coli recombinantă:* Novolin este preparată folosind *S. cerevisiae recombinant de atunci* au existat modificări în procesul de producție (biosinteză inițială cu succes. Înainte de 1986. Humulina a fost produsă prin crearea a doi vectori diferiți, unul pentru lanțul A și inserarea în lanțul A și în lanțul *E. coli.* Lanțul B ar fi secretat în mediu, iar cele două au fost unite chimic pentru a forma insulină ADNr Astăzi, întreaga genă a proinsulinei este utilizată pentru a crea un organism recombinant, iar peplida de legătură din proinsulină este scindată de două enzime (o endopeptidază și o carboxipeplidă B). producând insulină (pentru detalii vezi capitolul 25).

ADNr-ul insulinei este disponibil în mai multe [103] forme. Insulina lis pro (Humalog) are un debut mai rapid (15 până la 30 minute) și o durată mai scurtă de acțiune (3 până la 6,5 ore) decât insulina umană obișnuită (debut 30 până la 60 minute, durata 6 până la 10 ore). Este eficient atunci când este administrat cu 15 minute înainte de masă, spre deosebire de insulina obișnuită, care trebuie injectată cu 30 de minute înainte de masă. În lispro, aminoacizii din lanțul B B^sPro și B M Lys sunt schimbați. Insulină aspan (Novolog), debut 15 până la 30 minute, durată 3 până la 6,5 ore, cu o singură substituție de aminoacid de Asp cu Pro al B 28 . este eficient atunci când este administrat cu 5 până la 10 minute înainte de masă. Agentul cu acțiune ultra lungă, insulina glargin, a fost înlocuit de Gly (el Asp la A 2) și are două reziduuri de Arg adăugate la (el C
terminus al lanțului B. Insulina glargin. administrat subcutanat (SC), are o durată de acțiune de 24 până la 48 de ore. Modificarea bazicității acestui agent determină precipitarea unui pH neutru. creând un efect de depozit.

ADNr-ul insulinei a avut mare succes. Singura problemă a apărut la pacienții care au folosit de multă vreme insulina de porc sau de bovină. Unii palieni care sunt schimbati la insulina umană cu ADNr raportează dificultăți în „simțirea nivelului de glucoză". iar aceste paliene necesită consiliere suplimentară în utilizarea hormonului recombinant.

Glucagon. [104] Hormonul glucagon (GlucaGen) este biosintetizat în pancreas ca o proteină cu greutate moleculară mare din care macromolecula activă este eliberată prin clivaj proieolilic. Glucagonul este un singur lanț de 29 de aminoacizi și se opune în general acțiunilor insulinei. Glucagonii bovini și porcine, care posedă structuri identice cu glucagonul uman, sunt utilizați de ani de zile. Forma rDNA a fost aprobată de FDA pentru utilizare în hipoglicemia severă și ca ajutor de diagnostic radiologic. Glucagonul - relaxează mușchii netezi din tractul gastrointestinal (Gl), scăzând motilitatea glicemiei și îmbunătățind calitatea examenelor radiologice. În tratamentul hipoglicemiei severe la diabeticii insulinodependenți. GlucaGen determină ficatul să transforme glicogenul în glucoză. Lăsat netratat, - hipoglicemia severă poate reduce pierderea prelungită a sângelui. Medicamentul cu ADNr are avantajul că nu există nicio șansă de a dobândi encefalopatie spongiformă bovină din terapia cu *glucagon* .

Hormonul uman de creștere, recombinant' [03] "" Hormonul uman de creștere (hGH) este o proteină care este esențială pentru creșterea și dezvoltarea normală la om. hGH după multe aspecte ale dezvoltării și metabolismului uman, eludând creșterea longitudinală, reglarea (creșterea) sintezei praterului și lipolizei și reglarea (scăderea) a metabolismului glucozei și a fost folosit cu succes. în tratamentul deficitului de hormon de creștere cronic, sindromul Turner cronic, insuficiența lactatului la femei și sindromul Pride: în lunga sa istorie, hormonul a avut un succes remarcabil și lipsit de efecte secundare.

Forma primară de hGH în circulație este o proteină de 22 kl): neglicoziladă produsă în piritrul anterior și compusă din 191 de resturi de aminoacizi legate prin punți falfe în două bucle peptidice. Structura hGH este exagerată. cu patru regiuni o-helicoidale antiparalele. Endogerm. hGH este compusă din aproximativ 85% din monomerul de 22 kDa.' până la 10% dintr-un monomer de 20 kDa și 5% dintr-un amestec de dimeri dizolvați, oligomeri și alte forme modificate. De la sfârșitul anilor 1950, hGH a fost izolată din tracturile hipofizare c ale cadavrelor. Un prion asociat cu prepantul:: a fost suspectat ca cauza boala Creutzfeldt-Jakob, o tulburare neurologica degenerativa lx.

Prima utilizare a hGH recombinantă (rhGH) a fost repararea, în 1982. Preparatele de rhGH au fost produse pentru prima dată în £r Aceste preparate conțineau o metionină terminală și aminoacizi ft'. Secvența naturală a rhGH a fost de atunci produsă în cultura de celule de mamifere (șoarece).

Somatrein. primul preparat recombinant, introdus în 1985. conţine secvenţa primară naturală de l9l-aminoacizi plus un rest metionil la capătul N-terminal. Produsele cu somatropină conţin toate secvenţa de 191 aminoacizi şi sunt identice cu hGH produsă de glanda pituitară. Structura cristalină tridimensională arată că proteina este aplatizată, cu majoritatea lanţurilor sale laterale de aminoacizi nepolare proiectând spre interiorul moleculei . Acest rhGH este identic din punct de vedere farmacologic cu hGH natural.

Formulările pentru curent de catarg de rhGH sunt furnizate în formă liofilizată şi trebuie reconstituite înainte de injectare. În mod obişnuit , 5 până la 10 mg de proteină sunt furnizate într-un tampon de glicină pulbere şi/sau manitol fosfat. Preparatul este reconstituit cu apă sterilă pentru preparate injectabile, iar stabilitatea produsului este destul de bună. Dacă este păstrată la 2 până la 8°C, rhGH va rămâne stabilă timp de 2 ani.

rhGH suferă un metabolism rapid, previzibil in vivo în rinichi şi ficat. Din punct de vedere chimic, metaboliţii sunt cei aşteptaţi pentru orice peptidă: deamidarea Asn şi Gin şi oxidarea Met. Trp. Lui. şi Tyr.

Hormonul foliculo-stimulator. [10] ™ [00] Hormonii foliculo-stimulatori gonadotropin (FSH), folitropina alfa tGonal-Fl şi folitropina beta (Follistim). sunt produse în lobul anterior al glandei pituitare. FSH poate funcţiona în DIFERITE moduri. Pe de o parte, determină creşterea spermatogenităţii la bărbaţi. Pe de altă parte, împreună cu estrogenul şi hormonul luteinizant, stimulează creşterea şi dezvoltarea foliculară la femei. În consecinţă, FSH poate fi util în tratamentul infertilităţii.

FSH este membru al unei superfamilii de proteine, toate legate de structură, care include hormonul luteinizant (LH), gonadotropina coriică şi hormonul de stimulare a tiroidei (TSH). în heterodimer, subunitatea a conţine 92 de aminoacizi, iar /? subunitatea conţine 111 aminoacizi. Proteina este destul de puternic glicozilată şi are o masă moleculară de aproximativ 35 kDa. Sursa tradiţională pentru izolarea FSH a fost urina de postmenopauză, care a furnizat un preparat care a fost mai puţin de 5% pur şi a fost semnificativ afectat de LH. FSH uman recombinant (rhFSH) este produs într-o linie celulară de mamifer, CHO.

Folitropina *a* şi folitropina ^3 sunt aceleaşi proteine, dar diferă în ceea ce priveşte modul în care sunt formulate. Ambele preparate sunt liofilizate. Forma a este formulată cu zaharoză (ca un agent de modificare a volumului şi un lioprotector) şi componente ihc ale tamponului fosfat. Forma *p* conţine ucnKc. cu citrat de sodiu ca stabilizator şi polisorbatul 10 este un lioprotector şi un dispersant. Produsele se constituie imediat înainte de administrare. Perioada de valabilitate a ambelor preparate este de 2 ani atunci când sunt depozitate în recipiente livrate la mai puţin de *3O°C* (neînghețate) şi ferite de lumină.

Tirotropina Alfa. [10] ™ [10] Hormon uman de stimulare a tiroidei (TSH). Tirotropina alfa (Thyrogen), este o proteină heterodimerică cu o masă moleculară de la ~28.000 până la 30.000 Da. Die *o* subunitate este compusă din 92 de aminoacizi, iar *p* lubunil. 112. Specificitatea proteinei este controlată de subunitatea ihc^. TSH se leagă de receptorii TSH de pe celulele epiteliale tiroidiene normale sau de pe tiroida canceroasă bine diferențiată

țesut pentru a stimula absorbția iodului în glandă. organizarea iodului şi secreția de tiroglobuline. Tj şi T,. Medicamentul este utilizat ca instrument pentru imagistica cu iod radioactiv în diagnosticul cancerului tiroidian.

Citokine

FACTORI DE CREŞTERE HEMATOPOIETICĂ

Dintre toate evenimentele care au loc în sistemul imunitar, în măduva osoasă şi în fluxul sanguin, procesul de hemo -topoieză este probabil cel mai complicat. Toate celulele din sânge şi sistemul imunitar îşi pot urmări descendența la o celulă stem hematopoietică parentală comună din măduva osoasă. Această celulă este denumită *pluripotentă* deoarece sub stimularea adecvată se poate diferenția în orice altă celulă. Procesele de maturare, proliferare şi diferențiere sunt sub controlul strict al unui număr de citokine (Tabelul 6-5) care reglează o serie de evenimente celulare. Există două linii de celule sanguine distincte: linia limfoidă care dă naştere la limfocite B şi T şi linia mieloidă care produce granulocite (macrofage, neutrofili , eozinofile, bazofile şi mastocite), precum şi trombocite şi eritrocite. Au fost donate şi exprimate până la 20 de citokine asociate hematopoiei sis. Unele dintre acestea sunt enumerate în Tabelul 6-5.

Cascada este prezentată în Figura 6-12. O altă caracteristică a celulei stem pluripotente merită menționată. Fiecare celulă stem se împarte în două celule fiice, una progenitoare hematopoietică activă şi una repaus. Precursorul activ se maturizează pentru a da progenitori hematopoietici şi apoi celule sanguine circulante. Celulele stem liniştite se reunesc în bazinul de celule stem. Prin urmare, numărul de celule parentale este întotdeauna același. Acest proces se numeşte *auto-reînnoire.*

PRODUSE

Eritropoietina Alfa. [1 "' 113] Eritropoetina alfa, re- combinant Epoetin Alfa. Epogen, Procrit, este o glicoproteină care stimulează producția de globule roşii. Este produsă în

TABELUL 6-5 Citokine care au fost clonate

Citokină	Funcția biologică
Interleukin*?	Factorul cu celule stem multiple, controlează celula stem mieloidă frontală ramificată
Intcrlcukin-4	Comută celulele B de la IgG la IgE
Intcrleukin-5	Activează eozinofilele
Intcrleukins-6 şi 7	Diferențierea limfocitelor T
fnterteukinJ2	Gmtrofs Che raportul TH I la T»2
Eritropoietina	Stimulează producția de globule roşii
Factor de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage	Acționează* cu IL-3 pentru a controla brunch-ul mieloid
Factor de stimulare a coloniilor de granulocite	Producția de neutrofile
Factor de stimulare a coloniilor de macrofage	Producția de macrofage
Factorul de celule stem (SCH)	Controlează activitatea prin ramura mieloidă

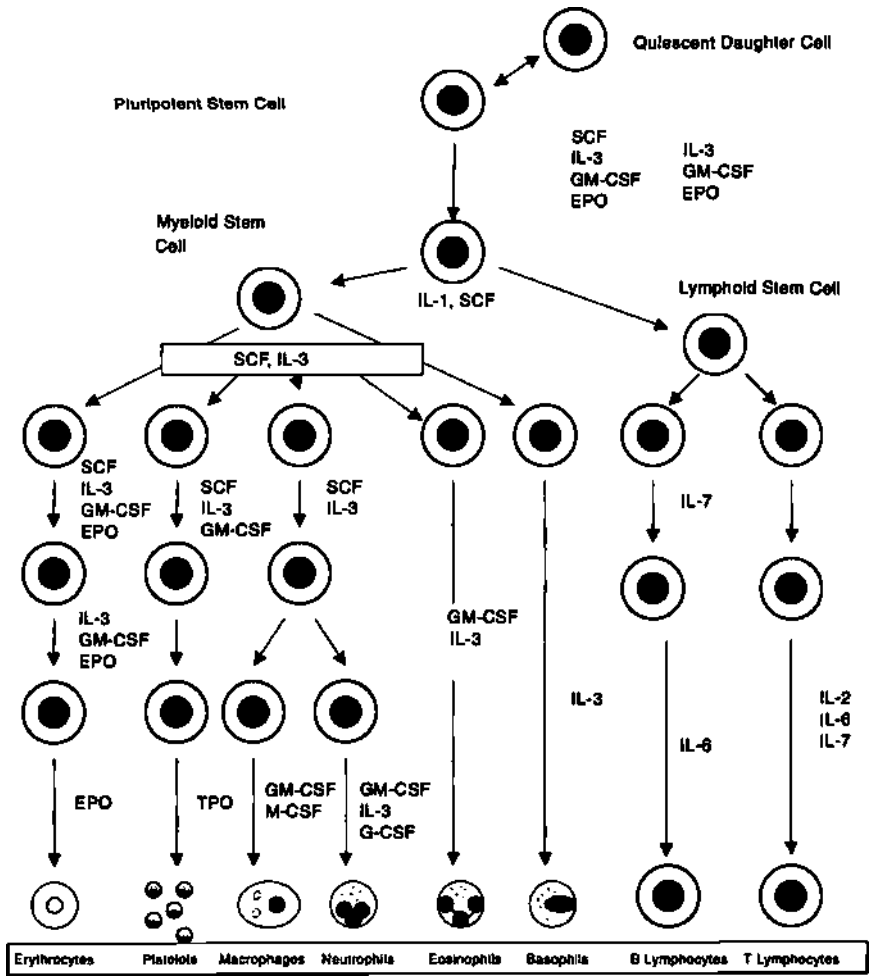


Figura 6-12 ■ Cascada mediată de citokine care duce la diferite tipuri de celule sanguine. ***EPO.*** **eritropoietina; G-** ***LCR.*** **factor de stimulare a coloniilor de granulocite;** ***GM-CSF.*** **factor de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage;** ***IL-X.*** **interleukine; factor de stimulare a coloniilor de macrofage** ***M-CSF ; SCF.*** **factor de celule stem;** ***TPO.*** **trombopoietină.**

rinichii şi activează proliferarea şi diferenţierea progenitorilor eritroizi special implicaţi în măduva osoasă. Epoetin alfa (Epogcn) este o glicoproteină cu 165 de aminoacizi care este produsă în celulele de mamifere prin tehnologia rDNA. Proteina este puternic glicozilata si are o masa moleculara de aproximativ 30.400 Da. Eritropoietina este compusă din patru elice antiparallcl. Proteina ADNr are aceeaşi secvenţă de aminoacizi ca şi eritropoietina naturală.

Epoetina este indicată pentru tratarea anemiei la pacienţii cu insuficienţă renală cronică, a anemiei la pacienţii infectaţi HIV trataţi cu zidovudină . şi la pacienţii cu cancer care iau chimioterapie. Rezultatele în aceste cazuri au fost dramatice; majoritatea pacientilor raspund cu o crestere semnificativa clinic a hematocritului.

Filgrastim." [4, "] [5] **Filgrastim, factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Neupogen, stimulează proliferarea granulocitelor (în special neutrofilele) prin mobilizarea celulelor stem hematopoietice din măduva osoasă. Endogen«. G-CSF este o glicoproteină produsă de monocite, blaşti lite şi celule endoteliale. G-CSF este o proteină de acizi 174antin', cu o masă moleculară de aproximativ 18.800 D. Proteina nativă este glicozilată.**

Filgrastim stimulează selectiv proliferarea şi diferenţierea precursorilor neutrofilelor în măduva osoasă. Ik duce la eliberarea de neutrofile mature în circulaţie din măduva osoasă. Filgrastim afectează, de asemenea, matureneutre phils prin îmbunătăţirea activităţii fagocitare, amorsând căile metabolice celulare asociate cu cocul respirator, sporind uciderea dependentă de anticorpi şi creşterea expresiei t a unor funcţii asociate cu celulele; antigene.

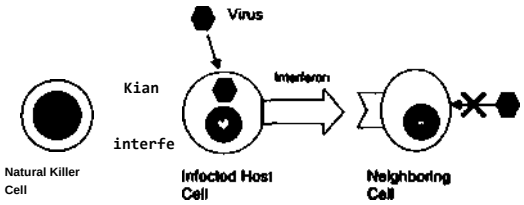


Figure 6-13 • Antiviral mechanism of action of the interferons.

La pacienții cărora li se administrează chimioterapie cu medicamente precum ciclofosfamidă, doxorubicină și etoposidă, incidența neutropeniei însoțită de febră este destul de mare. Administrarea de G-CSF reduce timpul de repaus a neutrofilelor și durata febrei la adulții cu leucemie mielogenă acută. Numărul de infecții, zilele necesare antibioticelor și durata spitalizării sunt de asemenea reduse.

Filgwrim"" este identic cu G-CSF în secvența sa de aminoacizi, cu excepția faptului că conține o metionină N-terminală care este necesară pentru exprimarea vectorului în *E. coli.* Proteina nu este glicozilată. Filgrastim este furnizat într-un tampon de acetat de sodiu 0,01 M care conține 5% sorbitol și 8% polisorbat. până la 8°C fără înghețare În aceste condiții, termenul de valabilitate este de 24 luni. Evitați agitarea la reconstituire: deși spuma nu va dăuna produsului, poate modifica cantitatea de medicament care este aspirată într-o seringă.

Sargramostim."^- "' Sargramostim. granulocytc- factor de stimulare a coloniilor nuemfage (GM-CSF). Leukina, este o glicoproteină de 127 de aminoacizi, constând din trei subunități moleculare de 19.500. 16.800. și 15.500 Da. Fotfogenul limfogen TCS-FM este produs de GM-CSF endogenă. fibroblastele endoteliale și macrofagele GM-CSF produse în *S. cerevisiae* diferă de GM-CSF nativ numai prin substituția unei leucine în poziția 23.

Sargramostim se leagă de receptori specifici de pe celulele țintă și induce proliferarea, activarea și maturarea. Administrarea la pacienți determină o creștere legată de doză a numărului de globule albe penferale. Spre deosebire de G-CSF. GM-CSF este un factor de creștere hematopoietic multiliniar care induce celulele progenitoare parțial angajate să prolifereze și să se diferențieze de-a lungul căilor granulocitelor și macrofagelor. De asemenea, îmbunătățește funcția granulocitelor mature și iiiacrofagelor/monocitelor. GM-CSF crește chemotacticul . activități antifungice și antiparazitare ale granulocitelor și monocitelor. De asemenea, crește citotoxicitatea monocitelor față de liniile celulare neoplazice și activează leucocitele polimorfo-nucleare pentru a inhiba creșterea celulelor tumorale.

Sargramostim este utilizat pentru reconstituirea țesutului mieloid după transplantul autolog de măduvă osoasă și după chimioterapie în leucemia mielogenă acută. Preparatul scade incidenta infectiei, scade numarul de zile in care sunt necesare antibiotice si scade durata spitalizarii.

Sargramostim este furnizat sub formă de soluție sau pulbere (pentru soluție). Ambele forme trebuie păstrate la 2 până la 8°C fără congelare. Lichidul și pulberea au termene de valabilitate de 24 de luni. Pulberea reconstituită și soluția apoasă nu trebuie agitate.

Becaplermin." [9] Bccaplcrmin. Rcgranex Gel. o polipeptidă endogenă care este eliberată din celulele care sunt implicate în procesul de vindecare, este un factor de creștere uman recombinant derivat din trombocite (r-hPDGF-BB). "BB" înseamnă că becaplermina este homodimerul lanțului B.

Becaplermina este produsă de o tulpină recombinantă de *S. cere visiae* care conține gena pentru lanțul B al PDGF. Proteina are o masă moleculară de aproximativ 25 kDa și este un homodimer compus din două lanțuri polipeptidice identice care sunt legate prin legături disulfurice. Este un factor de creștere care activează proliferarea, diferențierea și funcționarea celulelor și este eliberat din celulele implicate în procesul de vindecare.

Becaplermin este formulat ca un gel recomandat pentru utilizare locală în tratamentul ulcerațiilor pielii secundare diabetului.

interferoni

Interferonii sunt o familie de proteine mici sau glicoproteine cu mase moleculare cuprinse între 15.000 și 25.000 Da și 145 până la 166 de aminoacizi. Celulele eucariote secretă interferoni ca răspuns la infecția virală. Mecanismul lor de acțiune este bimodal. Efectul imediat este recrutarea de celule natural killer (NK) pentru a ucide celula gazdă care adăpostește virusul (Fig. 6-13). Interferonii induc apoi o stare de rezistență virală în celulele din imediata apropiere, prevenind răspândirea virusului. În plus, interferonii induc o cascadă de proteine antivirale din celula țintă, dintre care una este 2'.5'-oligoadcnylatc sintetaza. Această enzimă catalizează conversia ATP în 2'.5'-oligoadenilat. care activează ribonucleaza R. hidrolizează ARN viral. Interferonii pot fi delimitați ca citokine care mediază activități antivirale, antiproliferative și imunomodulatoare.

Au fost caracterizate trei clase de interferon (IFN): «(alfa). /? (beta). și y(gamma) (secțiunea Tabelul 6-6). «-Interferonii sunt glicoproteine derivate din leucocite umane, *p-* Interfcronii sunt glicoproteine derivate din fibroblaste și macrofage. Ei împărtășesc un receptor cu interferonii a. y- Interferonii sunt glicoproteine derivate din limfo T uman.

TABELUL 6-6 Interferonii utilizați terapeutic

Tipul interferonului	Sursă endogenă	Produse medicamentoase disponibile
Alfa	Leucocite	Interferonul ulfa-2a
		Interferon olfa-2b
		Interferon aJfa-2c
Beta	Fibroblaste, macrofage	Bela* I a
		Beta* Ib
Gamma	Limfocite T, celule natural killer	Gamma-Ib

TABELUL 6-7 Rezumatul «-Interferonii

	Interferon Alfa-2a	Interferon Alfa-2b	Interferon Alfa-n1	Interferon Alfa-n3	Interferon Alfacon-1
Comerț imine	Roferon A	Intronul A	Wcllfcrim	Al fc roil N	Infcrgen
Forma Dojagc Soh ent	.Solutie, pulbere Clorura de sodiu, excipienți	Soluție, pulbere Soluție salină tamponată	Soluție Soluție salină tamponată	Soluție Soluție salină tamponată	Soluție Soluție salină tamponată cu fosfat
Iiidicutioni	Leucemie cu celule păroase, sarcom Kaposi legat de SIDA, hepatită cronică C	Leucemie cu celule păroase. AIDS-rclaicd Sarcom Kaposi, condiloame acuminate, licpaiilis cronic B. hepatită cronică C	Hepatita cronică C	Condiloame acuminate	Hepatita cronică C
Rule*'	SC. IM. IV. perfuzie sau intralezional	SC. IM. IV, perfuzie sau intrucsional	SC sau IM	Intralesiomd	SC
Sursă	*Și jefuiesc*	*Iar «>u*	Linie de celule limfoblastoide umane	Leucocite umane	*E. coli*

' SC. subcutanat: 1M. intunmiscular; IV. inmivcnuush.

cite ;ind celule NK. Acești interferoni sunt labili la acizi și se numeau „interferon de tip 2". Receptorul pentru IFN y este mai mic decât cel pentru IFN-a și IFN-# 90 până la 95 kDa față de 95 până la 110 kDa. respectiv. Cele trei clase nu sunt omogene și fiecare poate conține mai multe specii moleculare diferite. De exemplu, au fost identificați cel puțin 18 a-interferoni umani diferiți genetic și molecular . fiecare diferă prin substituția aminoacizilor la pozițiile 23 și 34. Interferonii alfa-2a. alfa-2b. și alfa-2c au fost purificate și sunt în uz clinic sau în dezvoltare. O listă a „-interferonilor disponibili comercial este dată în Tabelul 6-7.

Ca o clasă, interferonii prezintă unele efecte secundare comune. Acestea sunt simptome asemănătoare gripei, dureri de cap, febră, dureri musculare, dureri de spate, frisoane, greață și vărsături și diaree . La locul injectării. durerea, edemul, hemoragia și inflamația sunt frecvente. Amețelile sunt, de asemenea, raportate frecvent .

Pentru farmacist, atunci când prezice interacțiunile medicamentoase cu interferonii, metabolismul citocromului P-450 ar trebui să fie întotdeauna un aspect cheie. Majoritatea interferonilor inhibă citocromul P-450. făcând ca medicamentele care sunt metabolizate pe această cale să ajungă mai sus decât în mod normal și. eventual, concentrații toxice în sânge și țesuturi.

PRODUSE: «-INTERFERONII

Interferon Alfa-2a (recombinant).' [30] Interferon alfa-2a (recombinant). Roferon A. se exprimă în staniu *E. coli* sistem și purificat prin utilizarea cromatografiei cu anticorpi monoclonali de șoarece de înaltă afinitate. Proteina este formată din 165 de aminoacizi cu o masă moleculară de aproximativ 19.000 Du. și conține lizină la poziția 23 și histidină la poziția 34.

Interferonul alfa-2a este utilizat în tratamentul leucemiei cu celule păroase și al sarcomului Kaposi asociat cu SIDA la pacienți selectați cu vârsta peste 18 ani. De asemenea, este utilizat pentru tratarea hepatitei cronice C, iar la pacienții cu această boală, interferonul alfa-2a poate normaliza nivelurile serice de alanina aminotransferazei (ALT) . îmbunătățește histologia ficatului și reduce încărcătura virală. Medicamentul are o activitate antiproliferativă directă împotriva tumorii

celule. Modularea răspunsului imun al gazdei joacă probabil un rol în activitatea antitumorală a interferonului alfa-2a.

Interferonul este furnizat sub formă de soluție sau sub formă de pulbere pentru soluție. Soluția conține 0,72% NaCl. Pulberea conține 0,9% NaCl. 0,17% albumină serică umană și 0,33% fenol. Flacoanele cu interferon, dacă sunt depozitate corespunzător la 2 până la 8°C fără congelare, expiră în 30 de luni. Seringile prealabile expiră în 24 de luni. Soluțiile nu trebuie agitate deoarece albumina va provoca spumare.

Interferon pegilat Alfa-2a. [131] Pegylatcd interferon alfa-2a. Pcgasys. este un conjugat covalent de terferon alfa-2a recombinant (masă moleculară aproximativă. 20 kDa) cu un lanț de bis-monometoxipolietilen glicol (PEG) monoramificat (masă moleculară aproximativă. 40 kDa). Partea PEG este legată la un singur situs de fragmentul interferon alfa printr-o legătură amidă stabilă la lizină. Peginterferonul alfa- 2a are o masă moleculară aproximativă de 60 kDa. Pcgasys oferă niveluri susținute de scrum terapeutic pentru până la o săptămână întreagă (168 de ore). Medicamentul este aprobat pentru tratamentul adulților cu hepatită cronică C care au o boală hepatică compensată și care nu au fost tratați anterior cu interferon tdfa. Eficacitatea a fost demonstrată și la pacienții cu ciroză compensată.

Interferon Alfa-2b (recombinant).' [33] Interferon alfa-2b. Intron A. o proteină solubilă în apă de 165 de aminoacizi și o masă moleculară aproximativă de 19.200 Da. este exprimat dintr-o tulpină recombinată de *E. colt.* Această moleculă de interferon posedă o arginină la poziția 23 și o histidină la poziția 34.

Interferonul alfa-2b este un agent cu spectru larg. Este indicat pentru leucemia cu celule păroase, condilomul acuminat (negi genitali sau venerici). Sarcomul Kaposi legat de SIDA și infecțiile cronice cu hepatită B și C.

Intronul A poate fi administrat de SC. IM. sau IV mute prin perfuzie sau pe căi intralezionale. Doza este de la 1 la 35 milioane Ul/zi. in functie de aplicatie. Medicamentul este furnizat sub formă de soluție sau pulbere pentru soluție, iar ambele forme conțin albumină, glicină și fosfat de sodiu.

deal". Prin urmare, ele nu trebuie scuturate. Flacoane cu soluție Md a păstrat la 2 până la 8°C fără congelare. Pulberea este stabilă timp de 18 luni la temperatura camerei sau 7 zile la 45C.

Interferon Alfa-n1.' [23] Interferon alfa-nl, Wellferon, este un mi Mure de «-interferoni izolați dintr-o linie celulară limfa- «btoioiJ umană după inducția cu parainfluenza uius de șoarece de tip I (tulpina Sendai). Fiecare dintre subtipurile de IFN-a din acest produs constă din 165 sau 166 de aminoacizi cu o masă moleculară medie de 26.000 Da. Produsul este un amestec al fiecăruia dintre cele nouă tipuri predominante de IFN-a.

Interfemn alfa-nl este indicat pentru tratarea hepatitei cronice C la pacienții cu vârsta de 18 ani sau peste care nu au boală hepatică dccompcnsned. Mecanismul exact de acțiune al intcrton alfa-nl în tratamentul acestei boli

nu a fost elucidat.

Acest dnig poate fi administrat SC sau IM. cu o doză uzuală de .1 milioane UI de 3 ori pe săptămână. Interferonul alfa-nl este furnizat ca o soluție care conține trometamina și soluție salină tamponată cu albumină umană ca stabilizator. Prin urmare, soluția nu trebuie agitată. Soluția trebuie păstrată la iInff fără înghețare și trebuie aruncată dacă are loc înghețarea Soluția depozitată corespunzător expiră în 24 de luni.

Interferon Alfa-n3. ʷ Interferon alfa-n3. Alferon N. este .in a-inlerfcron exprimat din leucocite umane care sunt stimulate de antigen cu virusul aviar Sendai. Virusul Sendai i- s-a propagat în ouă de găină. Proteina constă din cel puțin 14 subtipuri moleculare. Lungimea medie a lanțului este de aminoacizi IM, iar intervalul de masă moleculară este de la 16.000 la .7.1X11 Da. Interferonul alfa-n3 polidispers este extrem de par, deoarece este procesat prin cromatografie de afinitate pe un pat de anticorpi monoclonali de șoarece care au crescut în mod specific proteina.

Interferonul alfa-n3 este indicat pentru tratamentul intralcsional al condilomului acuminat refractar sau recurent (wansi genital la pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai mult. Acești veruci sunt asociate cu virusul papiloma uman (HPV). Interferonul A«J este util în special la pacienții care nu au răspuns bine la alte modalități (podofiline, chirurgie, terapie). alfa-n3 este de asemenea în curs de investigare pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin, al herpesului simplex, al rinovirusului, al vaccinului și al varicelei zosterului

Interferonul alfa-n.3 este contraindicat la persoanele sensibile la imunoglobulina G de șoarece, proteina din ou și neomicină.

Interfemn alfa-n.3 este furnizat sub formă de soluție cu soluție salină tamponată cu proteina tn fosfaie cu fenol ca conservant. Soluția trebuie păstrată la 2 până la 8°C fără congelare. Soluția depozitată corespunzător expiră la 18 luni.

InterferonAlfacon-1 (recombinant). Interferon alfa- con l (recombinant). Infcrgcn. [1] "" este un „consens" intcr-l®n cadranul împărtășește elemente structurale ale IFN-u și mai multe •ublypes. Gama de activitate este aproximativ aceeași ca și celelalte specii alfa, dar activitatea specifică este mai mare.

Secvența de 166 de aminoacizi a alfacon-l este sintetică. A scăpat prin compararea mai multor subtipuri naturale de IFN-a

și atribuirea celui *mai comun* aminoacid fiecărei poziții variabile. În plus, au fost făcute patru modificări de aminoacizi pentru a facilita sinteza. Secvența de ADN este, de asemenea, construită prin sinteză chimică. Interferonul alfacon-l diferă de interferonul alfa-n2 la 20/166 aminoacizi, dând o -omologie de 88%. Proteina are o masă moleculară de aproximativ 19.400 Da.

Interferonul alfacon-l este utilizat în tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C la pacienții cu vârsta de 18 ani sau peste cu boală hepatică compensată și care au anticorpi scrum anti-HCV sau ARN HCV.

Medicamentul se administrează pe cale subcutanată într-o doză de 9 *pg* de 3 ori pe săptămână. Interferonul alfacon-l este furnizat sub formă de soluție în soluție salină tamponată cu fosfaie. Trebuie păstrat la 2 până la 8°C fără congelare. Evitați agitarea soluției.

PRODUSE: ^INTERFERONI

O listă a două IFN-^-uri disponibile comercial este dată în Tabelul 6-8.

Interferon Beta-1a (recombinant).' [2] * Interferonul beta-1 a (recombinant), Avonex, este o glicoproteină cu 166 de aminoacizi. Are o masă moleculară de aproximativ 22.000 Da. Locul de glicozilare se află la reziduul de asparagină în poziția 80. Interferonul beta-1 a posedă un reziduu de ciste ină la poziţia 17. ca documente molecula nativă. IFN-/3 natural și interferonul beta-1 a sunt glicozilate, fiecare conținând un singur fragment de carbohidrat. Complexul total are 89% proteine și carbohidrați din greutate. Interferonul beta-1 a recombinant este exprimat în celule CHO conținând gena recombinantă pentru IFN-/3 uman și este echivalent cu forma umană secretată de fibroblaste.

Interferonul beta-1 a este indicat pentru tratamentul formelor recidivante de scleroză multiplă. Pacienții tratați cu interferon beta-1 a demonstrează o progresie mai lentă către dizabilitate și o distrugere mai puțin vizibilă a barierei hemato-encefalice

TABELUL 6-8 /3-Interferoni

	Interferon Beta-fa (Avonex)	Interferon Beta-lb (Betaseron)
Sistem recombinant	celule CHO	*Escherichia colt*
Tip	Asnm carbohidrat complex	Neglicozilat
Concentrarea ionului	30 porc sau 6 milioane IU/ml.	250 jig sau 8 milioane IU/mL
Formular furnizat	Pulbere pentru reconstituire	Pulbere pentru reconstituire
Diluant	Apă sterilă - fără conservanți	NaCl 0,54% fără conservanți
Depozitare	2-8 ◦C; nu înghețați	2-8 • C; nu înghețați
DOMIJU	30 de porci o dată pe săptămână	250 |ig o dată la două zile
Traseu	Intramuscular	Subcutanat
Latura notabilă efecte	Reacții la locul injectării. 3%: fără necroză	Reacții la locul injectării. 85%; necroză. 5$

așa cum s-a observat în imagistica prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu gadoliniu (MR1).

Deși mecanismul exact de acțiune al interferonului beta-la în scleroza multiplă nu a fost elucidat, se știe că medicamentul își exercită efectele biologice prin legarea de receptori specifici de pe suprafața celulelor umane. Această legare inițiază o cascadă de evenimente intracelulare care duc la exprimarea produselor genetice induse de interferon. Acestea includ 2',5'-oligoadenilal sintetaza şi fa microglobulina . Aceste produse au fost măsurate în ser și în fracțiile celulare de sânge recoltate de la pacienții tratați cu interferon beta-1 a. Proteinele induse de interferon specifice funcțional nu au fost definite pentru scleroza multiplă .

Efectele adverse includ un sindrom asemănător gripei la începutul terapiei, care scade în severitate pe măsură ce tratamentul progresează. Interferonul beta-1 a este un potențial abortiv și un inhibitor al citocromului P-450.

Forma de dozare este o pulbere pentru soluție care se reconstituie în apă sterilă. Excipienții sunt albumina umană, clorură de sodiu și tampon fosfat. Soluția poate fi păstrată la 2 până la 8°C și trebuie aruncată dacă îngheață. Pulberea liofilizată expiră în 15 luni. După reconstituire, soluția trebuie utilizată în decurs de 6 ore. Soluția nu trebuie agitată din cauza conținutului de albumină.

Interferon Beta-1b (Recombinant).™ [7] Interferon beta-lb, Betaseron. este o proteină care este exprimată într-o *E. coli* recombinată . Este echivalent ca tip cu interferonul care este exprimat de fibroblastele umane. Interferonul beta-lb are 165 de aminoacizi și are o masă moleculară aproximativă de 18,5 kDa. Forma nativă are 166 de aminoacizi și cântărește 23 kDa. Interferonul beta-lb conține un reziduu serină în poziția 17, mai degrabă decât cisteina din IFN-/? nativ și nu conține lanțurile laterale complexe de carbohidrați care se găsesc în molecula naturală. Pe lângă activitatea sa antivirală,

interferonul beta-lb posedă activitate imunomodulantă.

Interferonul beta-lb este administrat SC pentru a scădea frecvența - exacerbărilor clinice la pacienții ambulatori cu scleroză multiplă recidivantă-remisiva (RRMS). RRMS se caracterizează prin atacuri imprevizibile care au ca rezultat deficite neurologice, separate de perioade variabile de remisie.

Deși nu este posibil să se delimiteze mecanismele prin care interferonul beta-lb își exercită activitatea în SM, se știe că interferonul se leagă de receptori specifici de pe suprafața celulelor și induce expresia unui număr de produse genetice induse de interferon, cum ar fi 2'.5'-oligoadenilat sintetaza și protein kinaza. În plus, interferonul beta-lb blochează sinteza INF-y. despre care se crede că este implicat în atacurile de SM.

Interferonul beta-lb este furnizat sub formă de pulbere pentru soluție cu albumină și/sau dextroză ca excipienți. Trebuie păstrat la 2 până la 8°C fără congelare. După reconstituire, soluția poate fi păstrată la frigider timp de 3 ore. Soluția nu trebuie agitată.

O diferență majoră între interferonul beta-la și beta-lb este că beta-lb provoacă mai multe hemoragie și necroză la locul injectării decât interferonul beta-la.

PRODUSE: yINTERFERON

Interferon Gamma-1b (Recombinant).™ [8] Interferon gamma-lb, Actimmun. este o proteină recombinată exprimată

în *E. coli.* IFN-y este citokina care este secretată de limfocitele T umane și celulele NK. Este o glicoproteină cu un singur lanț compusă din aminoacizi I40. Structura cristalină a proteinei dezvăluie mai multe segmente elicoidale aranjate pentru a se apropia de o formă de ton.

Interferonul gamma-lb este indicat pentru reducerea frecvenței și severității infecțiilor grave asociate cu boala granulomatoasă cronică, o afecțiune ereditară caracterizată printr-o activitate deficitară a fagocitelor oxidazei. În această boală , macrofagele încearcă să răspundă la organismele invadatoare, dar le lipsesc enzimele oxidative cheie pentru a le elimina. Pentru a compensa. macrofage suplimentare sunt recrutate în - regiunea infectată și formează o structură granulomatoasă în jurul situsului. IFN-y poate stimula explozia oxidativă în macrofage și poate inversa situația.

Interferonul gamma-lb este furnizat sub formă de soluție în apă sterilă pentru preparate injectabile. Soluția trebuie păstrată la 2 până la 8°C. fără să înghețe. Produsul nu poate tolera mai mult de 12 ore la temperatura camerei.

INTERLEUCINELE

Aldesleukin.™ [9] Aldesleukin. Factorul de creștere a celulelor T, factorul tău de stimulare a mocitelor. Proleukin. este recombinat în terleukină-2 (IL-2) exprimată într-o tulpină de ***E. coli modificată prin inginerie*** , care conține un analog al genei IL-2 umană. Produsul recombinant este o proteină foarte purificată de 133 de aminoacizi cu o masă moleculară aproximativă de 15.300 Da. Spre deosebire de IL-2 nativă, aldesleukina nu este glicozilată, nu are alanină N-terminală și are serină substituită cu Cys la situsul 125. Aldesleukina există în soluție ca microagregate biologic active, legate necovalent, cu o dimensiune medie de 27 de molecule IL-2. Acest lucru contrastează cu agregatele tradiționale de soluție de proteine, care formează adesea structuri legate ireversibil care sunt inactive biologic.

Aldesleukin îmbunătățește mitogeneza limfocitelor și stimulează - creșterea pe termen lung a liniilor celulare umane dependente de IL-2. IL-2 sporește, de asemenea, citotoxicitatea limfocitelor. Are loc inducerea - celulelor NK și a activității celulelor ucigașe activate de limfocite (LAK), la fel ca și inducerea producției. În liniile de celule tumorale de șoarece și umane, aldesleukina activează imunitatea celulară la pacienții cu limfocitoză profundă, eozino philia. și trombocitopenie. Aldesleukin activează, de asemenea, producția de citokine, inclusiv factorul de necroză tumorală (TNF). IL-1 și IFN-y. Experimentele in vivo pe modele de tumori de șoarece au arătat inhibarea creșterii tumorii. Mecanismul efectului antitumoral al aldesleukinei este necunoscut.

Aldesleukin este indicat pentru tratamentul carcinomului renal metastatic la adulți. De asemenea, este indicat pentru tratamentul melanomului metastatic la adulți. Sunt în curs de desfășurare cercetări privind utilizarea aldesleukinei pentru tratamentul diferitelor tipuri de cancer (inclusiv cancerul capului și gâtului), tratamentul leucemiei mielogene acute și terapia adjuvantă în tratamentul sarcomului Kaposi. Funcția renală și hepatică este de obicei afectată în timpul terapiei cu aldesleukină, astfel încât este posibilă interacțiunea cu alte medicamente care sunt supuse eliminării de către aceste organe.

Aldesleukin este furnizat sub formă de pulbere pentru soluție. După reconstituire, soluția nu trebuie agitată. Preparatul este solubilizat cu dodecil sulfat de sodiu într-un

phate l'uHer. Aldesleukin trebuie păstrat nereconstituit la 2 până la 8 "C și niciodată congelat. Flacoanele reconstituite pot fi congelate și decongelate o dată la 7 zile fără pierdere de activitate. Expiră într-o perioadă de 18 luni.

Denileukin Diftitox (recombinant). [130] Denileukin diftitox. recombinant, Ontak. este un exemplu de drog care plasează ca un cal troian. O parte a moleculei este implicată în recunoaștere și se leagă selectiv cu celula bolnavă, iar o a doua parte foarte toxică a moleculei efectuează o ucidere. Denileukin diftitox este o proteină de fuziune exprimată de o tulpină recombinată de *E. coli.* Este o proteină citotoxică derivată din ADNr, compusă din secvențele de aminoacizi pentru fragmentele de toxină difterice A și B (Meti-Thr.i«7>-His. urmate de secvențele pentru IL-2 (Akit-Thnij). Proteina de fuziune are o masă moleculară de 58.000 Da. rccep-(domeniul-hiding a fost înlocuit cu secvențe de IL-2, modificându-i astfel specificitatea de legare. Celulele care exprimă *io.py cu afinitate ridicată)* Componenta IL-2 este utilizată ca director pentru a aduce speciile citotoxice în contact cu celulele tumorale și inhibă celulele difteriei din anumite celule leucemiile și limfoamele, inclusiv limfomul cutanat cu celule T, exprimă receptorul IL-2 cu afinitate ridicată pe suprafețele lor celulare.

Denileukin diftitox este indicat pentru tratamentul limfomului T-cell cutanat persistent sau recurent ale cărui celule maligne exprimă componenta CD25 a receptorului IL-2.

Dcnilenkin diftitox este furnizat sub formă de soluție înghețată în apă pentru preparate injectabile. Trebuie păstrat la -10°C sau mai rece. Se sugerează ca flacoanele să fie dezghețate într-un frigider la 2 până la XT pentru mai puțin de 24 de ore sau la temperatura camerei timp de 1 până la 2 ore. Soluțiile preparate trebuie utilizate în 6 ore. Medicamentul se administrează prin perfuzie IV dintr-o pungă sau printr-o pompă cu seringă.

Oprelvekin (recombinant). [131] - [132] Oprelvekin. Neu- mega. este IL-11 umană recombinantă care este exprimată într-o tulpină recombinată de *E. coli* sub formă de tioredoxină și/sau proteină de fuziune rhIL-II. Proteina de fuziune este scindată și purificată pentru a obține proteina rhIL-11. Proteina are o lungime de 177 de aminoacizi și o masă de aproximativ 19.<XX) Da. Oprclvekindiferă de 178-aminoacidul natural IL-11 prin lipsa unei proline «-terminale. Această modificare nu a dus la diferențe de bioactivitate nici in vitro, nici in vivo.

IL-II este un factor de creștere a trombopoietiei. Stimulează direct - proliferarea celulelor stem hematopoietice, precum și a celulelor progenitoare megacariocite. Acest proces induce maturarea megacariocitelor și creșterea producției de trombocite, activitatea hematopoietică primară a oprelvekin este stimularea megacariocilopoiezei și trombopoiezei. Isieohbsis primare și osteoclaste mature exprimă ARNm atât pentru II-II cât și pentru receptorul său. IL-IIR alfa. Prin urmare, atât celulele de bonctomie cât și cele de resorbție osoasă sunt ținte posibile pentru IL II.

Oprelvekin este indicat pentru prevenirea trombocitopeniei severe. Reduce nevoia de transfu- •» trombocitară după chimioterapie tnielosupresivă la pacienţii cu afecţiuni maligne mnmtycluide care prezintă risc crescut de afecţiuni severe.

trombocitopenie. Eficacitatea a fost demonstrată la persoanele care au prezentat trombocitopenie severă în urma unui ciclu anterior de chimioterapie.

Oprelvekin provoacă multe reacții adverse. Printre acestea se numără edem, febră neutropenică, cefalee, greață și/sau vărsături . dispnee și tahicardie. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape.

Oprelvekin este furnizat sub formă de pulbere liofilizată pentru reconstituire . Excipienții includ componente tampon glicină și fosfat. Pulberea are o perioadă de valabilitate de 24 de luni. Trebuie păstrat la 2 până la 8°C. Dacă este înghețat, dezghețați-l înainte de reconstituire.

Factorul de necroză tumorală (recombinant). [133 , 133] TNF-urile (Etanercept. Enbrcl) sunt membri ai unei familii de citokine care sunt produse în principal în sistemul imunitar înnăscut de către fagocitele mononucleare activate. Împreună cu IL-l. TNF este de obicei prima citokină care este produsă în urma infecției, iar reacțiile sale pot fi atât pozitive, cât și negative. Pe de o parte. TNF poate provoca citotoxicitate și inflamație și, pe de altă parte, servește ca semnal pentru răspunsul imun adaptativ. TNF-urile sunt toate pirogene endogene . și provoacă frisoane, febră și simptome asemănătoare gripei. Există două forme de TNF: TNF-« (eachectin) și TNF *-0* (limfotoxină). Ambele se leagă de același receptor și provoacă efecte similare.

Etanercept este o proteină de fuziune dimerică constând din porțiunea extracelulară de legare a ligandului a receptorului uman de 75-kDa (p75) TNF (TNFR) legat de porțiunea Fc a izotipului uman IgG. Componenta Fc a etanerceptului conține CH. domeniul, domeniul CH și regiunea balama, dar nu domeniul CH al IgGi. Aceste regiuni sunt responsabile de efectele biologice ale imunoglobulinelor. Etanercept este produs în culturi recombinate de CHO. Este format dintr-un lanț peptidic de 934 de aminoacizi și are o masă moleculară de aproximativ 150 kDa. Ea se oprește în mod specific la TNF și blochează interacțiunea acestuia cu TNFR-urile de suprafață celulară. Fiecare moleculă de etaner cept se leagă în mod specific la două molecule de TNF din lichidul sinovial al pacienților cu artrită reumatoidă. Este la fel de eficient în blocarea TNF-a și TNF-/J. Medicamentul este indicat pentru reducerea semnelor și simptomelor și inhibarea progresiei leziunilor structurale la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă moderat până la sever. Etanercept este, de asemenea, indicat pentru reducerea semnelor și simptomelor poliartitei reumatoide juvenile cu evoluție moderată până la sever activă la pacienții cu vârsta de 4 ani și peste care au avut un răspuns inadecvat la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDS). Etanercept este, de asemenea, indicat pentru reducerea semnelor și simptomelor de artrită activă la pacienții cu artrită psoriazică.

ENZIME

Factori de coagulare a sângelui

Sistemul de coagulare a sângelui al corpului uman este de obicei într-o stare homeostatică atent echilibrată. Dacă peretele unui vas de sânge are loc leziuni, se va forma un cheag pentru a închide deteriorarea, astfel încât procesul de regenerare să poată începe. În mod normal, acest proces este foarte localizat în regiunea afectată, astfel încât

răspunsul hemostatic nu face ca trombii să migreze spre locuri îndepărtate sau să persistă mai mult decât este necesar. Liza cheagurilor de sânge are loc prin conversia plasminogenului în plasmină, care provoacă fibrinoliză, transformând rihrina insolubilă în fibrinopcptids solubile. Conversia plasminogen-plasmină este catalizată de mai mulți activatori de sânge și de țesut . printre ele urokinaza, kalikreina. activatori de plasminogen . și niște inhibitori nedefiniți. Mai precis, conversia plasminogenului în plasmină este catalizată de două serin proteaze extrem de specifice: un activator al plasminogenului urokinazei (uPA) și un activator al plasminogenului tisular (tPA). Această secțiune se concentrează pe tPA.

TPA uman este o serin protează care este sintetizată în celulele endoteliale vasculare. Il este o peptidă cu catenă unică compusă din 527 de aminoacizi și are o masă moleculară de aproximativ 64.000 Da. Aproximativ 7% din masa moleculului constă din carbohidrați. Molecula conține 35 de reziduuri Cys. Acestea sunt complet împerecheate, dând moleculei de tPA 17 disulfuri. Există patru situsuri de glicozilare N-legate recunoscute prin secvențele consens Asn-X-Ser/Thr la reziduurile 117. 184. 218. și 448. Se suspectează că Thr $_{6}$ i poartă un rest O-fucoză. Există două forme de tPA care diferă prin prezența sau absența unei grupe de carbohidrați la Aspi $_{W.}$

tPA de tip I este glicozilat la Asnm. Asniu. și Asn $_{us}$, în timp ce tipul II tPA nu are o grupare glicozil la Asni $_{w}$. Asn^x este de obicei nesubstituit în ambele forme. Asnm conține o oligozaharidă cu conținut ridicat de manoză, în timp ce substituenții Asn 184 și 448 sunt substituiți cu carbohidrați complecși. În timpul procesului de fibrinoliză, proteina cu un singur lanț este scindată între Arg $_{I7J}$ și Ile $_{3}$ 7 $_{6}$ hy plasmină pentru a produce tPA cu 2 lanțuri. TPA cu două catene constă dintr-un lanț greu (lanțul A, derivat de la capătul N-terminal) și un lanț ușor (lanțul B), legate printr-o singură legătură disulfurică între Cys $_{;w}$ și Cys_w5. Lanțul A are câteva caracteristici structurale unice: regiunea degetelor (resturi de la 6 la 36). regiunea factorului de creștere (reziduuri aproximative 44 până la 80). și două domenii kringle. Aceste domenii sunt bucle închise cu disulfură, majoritatea cu structură de *8 foi.* Degetul și kringle 2 sunt responsabile pentru legarea tPA la fihrin și pentru activarea plasminogenului. Funcția kringle I nu este cunoscută. Lanțul B conține domeniul serin protează care conține unitatea His-Asp-Scr care scindează plasminogenul.

Activator tisular de plasminogen, recombinant.' [36] - [133] tPA (recomhinant). altcplase (Activasc). este identic cu tPA endogen. rtPA nu are un reziduu glicozil la Asn $_{Illu}$. La un moment dat. rtPA a fost produs în formă cu două catene în culturi CHO. Acum. Culturi la scară mare de celule recombinate de melanom uman în fermentatoare sunt folosite pentru a produce un produs care este de aproximativ 80% rtPA cu un singur lanț.

Alteplaza este utilizată pentru a îmbunătăți funcția ventriculară după un infarct miocardic acut, inclusiv reducerea incidenței insuficienței cardiace congestive și scăderea mortalității . Medicamentul este, de asemenea, utilizat pentru a trata accidentul vascular cerebral ischemic acut după ce tomografia computerizată (CT) sau alte imagini de diagnostic au exclus hemoragia intracraniană. rtPA este, de asemenea, utilizat în cazurile de tromboembolism pulmonar acut și este investigat pentru angina pectorală instabilă.

Altcplase este furnizat sub formă de pulbere pentru injecție și, în formă reconstituită (soluție salină normală sau dextroză 5% în apă) este destinată numai perfuziei IV. Soluția expiră în 8 ore la temperatura camerei și trebuie preparată chiar înainte de utilizare.

Reteplase. Retcplase (Retavase) este o variantă mutantă cu deleție a tPA care este produsă în *E. coll.* Delețiile sunt în domeniile responsabile de timpul de înjumătățire, afinitatea fibrinei. și potența tromolitică. Este format din domeniul kringle-2 și domeniul protează al tPA, dar nu are domeniul kringle-I și domeniul factorului de creștere. Il este considerat un agent trombolitic de generația a treia și are un mecanism de acțiune similar cu cel al alteplazei. Retcplaza acționează direct prin catalizarea clivajului plasminogenului și inițierea trombolizei . Are potență trombolitică mare. O comparație între altcplază și reteplază este dată în Tabelul 6-9.

Tenecteplază. [133] Tenectcplasc este un tPA produs de celule recombinate CHO. Molecula este o glicoproteină de 527 aminoacizi dezvoltată prin introducerea următoarelor modificări la constructul ADNc: Thr $_{Hn}$ la Asp. Aspn: lo Gin. atât în domeniul kringle-1, cât și o substituție tetraalanică a aminoacizilor 296 până la 299 din protează sunt principale. Medicamentul este o pulbere sterilă, liofilizată, recomandată pentru administrare intravenoasă unică în bolus după reconstituirea cu Waler steril. Tenectcplasc trebuie administrat imediat după reconstituire.

Factorul VIII. [,3a] Factorul VIII antihemofil (recombinant). Recomină. Kogenatc. Bioclale. Helixatc. este o proteină plasmatică care funcționează în cascada normală de sânge-clotină prin creșterea V $_{ra}$, pentru activarea factorului X de coagulare de către factorul IXa în prezența ionilor de calciu și a fosfolipidelor încărcate negativ. Factorul VIII este utilizat în ireatmcnl hemofiliei A. Hemofilia A este o tulburare congenitală caracterizată prin sângerare. Introducerea factorului VIII ca medicament a îmbunătățit calitatea vieții și speranța de viață a persoanelor cu această tulburare. În mod nefolositor. a fost necesar să se bazeze pe o sursă nesigură (plasmă umană) pentru factor. Expunerea pacienților la aloanligeni și viruși a fost o preocupare. Factorul VIII derivat dintr-o sursă recombinată va elimina potențial multe dintre aceste probleme și va asigura o aprovizionare esențial nelimitată de medicament.

Factorul VIII este biosintetizat ca o polipeptidă cu un singur lanț de 2.3.32 aminoacizi. Proteina este foarte puternic glicosilată . La scurt timp după biosinteză, oclusul de clivaj peptidic și factorul VIII plasmatic circulă ca un lanț ușor de 80 kDa asociat cu o serie de lanțuri grele de aproximativ 210 kDa într-un complex stabilizat cu ioni metalici. Factorul VIII are 25 de situsuri potențiale de glicozilare N-legate și 22 de reziduuri C)>. Lanțul greu de 210 kDa este scindat în continuare de proteaze pentru a produce o serie de proteine cu % masa moleculară

TABELUL 6-9 Comparația parametrilor farmacocinetici ai alteplazei și ai reteplazei

Parametru farmacocinetic	Alteplază	Reteplasa
Eficient fi/. (minute)	5	15-16
Volumul de distribuție (L)	8.1	6
Clearance-ul plasmatic (ml/min)	360-620	250-450

M IKK kDa. Moleculele de proteină de 90 până la 188 kDa formează un complex metal ii>n-siabilizat cu lanțul ușor.

Factorul VIII recombinant este produs în două tulpini vj recombinante, în cultură discontinuă de celule CHO transfectate sau în cultură continuă de celule de rinichi de pui de hamster (BHK). Au fost disponibile patru tipuri de factor VIII recombinant. Toate cele patru produse sunt produse prin inserarea unui construct de ADNc care codifică întreaga secvență de peptide în celula CHO sau linia celulară BHK. Produsul celular CHO conține un Gal«| I—>3|Gal unitate. »Kerens enzima BHK nu documentează. Factorul VIII recombinant este polidispers, conținând omologi multipli de peptide, incluzând o proteină de 80 kDa și diverse modificări ale unei subunități de aproximativ 90 kDa. Produsul nu conține produse din sânge și nu conține microbi și pirogeni.

Factorul VIII recombinant este indicat pentru tratamentul hemofiliei clasice (hemofilia A) și pentru prevenirea și tratamentul episoadelor hemoragice și managementul perioperator al pacienților cu hemofilie A. Medicamentul este indicat și pentru tratamentul hemofiliei A la persoanele care posedă inhibitori ai factorului VIII.

Factorul VIII recombinant este furnizat în ghere sterile, în doză unică. Produsul de plăcintă este stabilizat cu albumină umană și liofilizat. Produsul trebuie păstrat la 2 până la 8°C. fără să înghețe. În unele cazuri, pulberea poate fi păstrată la temperatura camerei timp de până la 3 luni fără pierderea activității biologice. Agitarea produsului reconstituit trebuie efectuată din cauza prezenței alhuminei. Medicamentul trebuie administrat prin bolus intravenos sau perfuzie prin picurare în decurs de 3 ore de la reconstituire.

Deoarece urme de proteine de șoarece sau hamster se pot cupurifica cu factor VIII reconihinant. ar trebui să fie precaut atunci când se administrează medicamentul persoanelor cu hipersensibilitate cunoscută la factorul antihemofil derivat din plasmă sau cu hipersensibilitate la preparate biologice cu urme de proteine de șoarece sau hamster.

Factorul IX de coagulare (recombinant). [,3i] - [*°] Când o persoană are deficit de factor de coagulare IX (factor de Crăciun), rezultă mofilia B. Hemofilia B

afectează în primul rând bărbații și reprezintă aproximativ 15% din toate cazurile de hemofilie. Tratamentul implică înlocuirea factorului IX, astfel încât sângele să se clocieze. Factorul IX de coagulare recombinant (BeneFix) este o proteină foarte purificată produsă în celule recombinate CHO, fără produse din sânge. Produsul este o glicoproteină cu o masă nxileculară de aproximativ 55.000 Da. Este format din 415 aminoacizi într-un singur lanț. Secvența primară de aminoacizi a BeneFix este identică cu forma alelica Ala $_{i4}$ n a factorului IX derivat din plasmă. și are caracteristici structurale și funcționale similare cu cele ale proteinei endogene. Proteina recombinată este purificată prin cromatografie, urmată de filtrare pe membrană. SDS-poliacrilamidă gel decinrforeza arată că produsul există în primul rând ca o singură componentă.

Factorul de coagulare IX. recombinant, este indicat pentru controlul și prevenirea episoadelor hemoragice la persoanele cu hemofilie B (boala Crăciunului), inclusiv controlul și prevenirea sângerării în procedurile chirurgicale.

BeneFix este furnizat sub formă de pulbere liofilizată sterilă. Trebuie păstrat la 2 până la 8°C. Produsul va tolera depozitarea la temperatura camerei nu peste 25°C timp de 6 luni. Medicamentul devine instabil după reconstituire și trebuie utilizat în decurs de 3 ore.

Drotrecogin Alfa.' [8] *'* Aproximativ 750.000 de persoane sunt diagnosticate cu sepsis în Statele Unite în fiecare an, iar dintre aceștia, se estimează că 30% vor muri din cauza acesteia. în ciuda tratamentului cu antibiotice intravenoase și a îngrijirilor de susținere. Pacienții cu sepsis sever se confruntă adesea cu defecțiuni ale diferitelor sisteme din organism, inclusiv sistemul circulator, rinichii . și coagularea. Drotrecogin alia (activat), rotrecogin alfa (activat) (Xigris). este o formă recombinantă a proteinei C activate umane. Proteina C activată exercită un efect antitrombotic prin inhibarea factorilor Va și Villa. Datele in vitro indică faptul că proteina C activată are activitate profibrinolitică indirectă prin capacitatea sa de a inhiba inhibitorul-1 activator al plasminogenului (PAI-1) și de a limita generarea de inhibitor de fibrinoliză activabil de thmmbin activat. În plus, datele in vitro indică faptul că proteina C activată poate exercita un efect antiinflamator prin inhibarea producției de TNF de către monocite, blocând aderența leucocitelor la selectine. și prin limitarea răspunsurilor inflamatorii induse de trombină în epiteliul microvascular.

Flacoanele de drotrecogin alfa trebuie păstrate la 2 până la 8°C fără congelare. Soluția reconstituită este stabilă timp de 14 ore la 25°C.

Anticoagulant

Lepirudină, recombinant'[2] Lipitorile *(Hirudo medicittalis)* au fost folosite în scopuri medicinale de secole pentru a trata leziunile în care sângele înglobează țesuturile. Logica din spatele acestui lucru este solidă: lipitorile produc un agent cunoscut sub numele de *hirudină* , care este un inhibitor puternic, specific al trombinei. Lipitorile au fost folosite pentru a preveni tromboza în microvascularizarea degetelor atașate. Lepirudin (Refludan) este o proteină derivată din ADNr produsă în drojdie. Are o masă moleculară de aproximativ 7.000 Da. Lepirudina diferă de polipeptida naturală, prin faptul că are o leucină N-terminală în loc de izoleucină și îi lipsește o funcție sulfat la Tyr $_{63}$.

Alte enzime

Dezoxiribonucleaza I umană recombinantă (ADNza).

ADNaza este o endonuclează umană, prezentă în mod normal în salivă, urină, secreții pancreatice și sânge. Enzima catalizează hidroliza ADN-ului extracelular în maree de oligonucleo. ADNază umană recombinată în aerosol (rhDNase). dornase alfa. Pulmozyme, a fost formulat ca agent de inhalare pentru tratamentul bolilor pulmonare la pacienții cu fibroză chistică (FC).

Printre manifestările clinice ale FC se numără obstrucția căilor respiratorii de către mucus vâscos, deshidratat. Funcția pulmonară este diminuată, iar microbii pot fi prinși în matricea vâscoasă. Un ciclu de obstrucție și infecție pulmonară duce la distrugerea progresivă a plămânilor și, eventual, la moarte înainte de vârsta de 30 de ani pentru majoritatea pacienților cu FC. Sistemul imunitar răspunde prin trimiterea de neutrofile, iar acestea se acumulează și în cele din urmă degenerează, eliberând cantități mari de ADN. Nivelurile ridicate de ADN extracelular eliberat și glicoproteinele mucoase sunt responsabile de degenerarea funcției pulmonare. Secrețiile bogate în ADN se leagă și de antibioticele aminoglicozide utilizate în mod obișnuit pentru a trata infecțiile . Studiile in vitro au arătat că vâscozitatea secrețiilor ar putea fi redusă prin aplicarea ADNază I.

Înainte ca ADNaza să fie purificată și secvențiată de la om surse, o secvență parțială de ADN din ADNază bovină (263 de aminoacizi) a fost utilizată pentru a crea o bibliotecă care ar putea fi utilizată pentru a analiza o bibliotecă de ADN pancreatic uman. Acest lucru a facilitat dezvoltarea proteinei umane recombinante. Secvențele de proteine umane endogene și cele recombinate sunt identice.

Dezoxiribonucleaza I umană recombinantă (rhDNAsc) a fost donată, secvențiată și exprimată pentru a examina potențialul ADNază I ca medicament pentru utilizare în CF. S-a demonstrat că scindarea ADN-ului cu greutate moleculară mare în fragmente mai mici prin tratamentul cu rhDNAză aerosolizată îmbunătățește eliminarea mucusului din plămâni și reduce exacerbarea simptomelor respiratorii care necesită antibiotice parenterale .

rhDNAza I este o glicoproteină monomerică constând din 260 de aminoacizi produși în cultura de celule CHO. Molecula posedă patru resturi Cys și două situsuri care probabil conțin glicozide N-linkcd. Masa moleculară a moleculului este de aproximativ 29 kDa. ADNaza I este o endonuclează care scindează ADN-ul dublu catenar (și într-o oarecare măsură ADN-ul monocatenar) în polinucleotide terminate cu 5'-fosfat . Activitatea depinde de prezența ionilor de calciu și magneziu.

Pulmozyme este aprobat pentru utilizarea în tratamentul pacienților cu FC, împreună cu terapiile standard, pentru a reduce frecvența infecțiilor respiratorii care necesită antibiotice parenterale și pentru a îmbunătăți funcția pulmonară. Doza este eliberată la un nivel de 2,5 mg pe zi cu un nebulizator. Puhnoz.yme nu este un înlocuitor pentru antibiotice, bronhodilatatoare și kinetoterapie zilnică.

Cerexyme. Boala Gaucher de tip I este o afecțiune ereditară care apare la aproximativ 1:40,0(X) indivizi. Se caracterizează printr-o deficiență funcțională a activității enzimei /3-gluwerebrosidasc și acumularea rezultată de lipide glu cocerebrozide în macrofagele tisulare, care se îngrămădesc și sunt denumite *celule Gaucher.* Celulele lui Gaucher se acumulează în mod obișnuit în ficat, splină și măduva osoasă și. ocazional, în plămâni, rinichi și intestin. Sechelele matologice secundare includ anemia severă și topenia trombotică în plus față de hepalosplenomegalia progresivă caracteristică. Complicațiile scheletice sunt frecvente și sunt adesea cea mai debilitantă și invalidantă caracteristică a bolii Gaucher. Posibilele complicații ale scheletului sunt teonecroza. osteopenie cu fracturi patologice secundare . insuficiență de remodelare, osteoscleroză și crize de ameliorare.

Ccrezyme (Imiglucerase) [14] '' este o variantă recombinantă, vizată de macrofagi, a /?-glucocerebrosidascului uman. purificat din celulele CHO. Ea catalizează hidroliza glicolipidului glucocrebrozid la glucoză și ceramidă urmând calea normală de degradare a lipidelor membranare.

Ccrezyme este furnizat sub formă de pulbere liofilizată pentru reconstituire . Pulberea trebuie păstrată la 2 până la 8°C până la utilizare. Produsul reconstituit pentru perfuzie IV este stabil timp de 12 ore la camera tcmperatitrc.

VACCINURI

Vaccinurile și substanțele biologice de imunizare sunt acoperite în Chanterul 7 al acestui text, așa că nu există o discuție lungă.

dat aici. Producția de vaccinuri este o aplicație naturală a tehnologiei ADNr, care vizează obținerea de produse extrem de pure și eficiente. În prezent, există patru vaccinuri ADNr aprobate pentru uz uman. Un număr de altele sunt în studii clinice pentru unele utilizări destul de exotice. Se pare că - abordările bio-tehnologice ale vaccinurilor vor aduce unele medicamente foarte utile.

PRODUSE

Recombivax și Engerix-B. [145] **Recomivax și Engerix-B sunt interschimbabile pentru imunizarea împotriva virusului hepatitei B (HBV. Scrum hepatitis). Ambele conțin o polipeptidă de 226 de aminoacizi care compun particule cu diametrul de 22 nm care posedă epitopii antigenici ai proteinei de acoperire a suprafeței (S) a VHB. Produsele de la doi producători sunt exprimate din recombinant 5.** ***cerevisiae.*** **Se recomandă ca pacienții să primească 3 doze, a doua doză la 1 lună după prima și a treia doză la 6 luni după prima. Calea și locul de injectare sunt IM în mușchiul deltoid sau. pentru sugari și copii mici, în coapsa anterolaterală. Vaccinurile ating o imunogenitate de 94 până la 98% în rândul adulților cu vârsta cuprinsă între 20 și 39 de ani, la 1 până la 2 luni după a treia doză. Adulții peste 40 de ani ating o imunogenitate de 89% . Sugarii, copiii mici și adolescenții ating 96 tn 99% imunogenitate.**

Vaccinul este furnizat sub formă de suspensie adsorbită la hidroxid de aluminiu. Perioada de valabilitate este de 36 de luni. Vaccinul trebuie păstrat la 2 până la 8°C și trebuie aruncat dacă este înghețat. Înghețarea distruge potența.

LYMERix. [144] **Boala l.yme este cauzată de spirocheta** ***Borrelia burgdorferi.*** **Microorganismul este transmis în primul rând prin căpușe și este endemic în zonele și pădurile puternic împădurite. Boala produce simptome asemănătoare artritei. Un vaccin împotriva bolii Lyme a fost creat prin dezvoltarea unui re- combinant** ***E. coli*** **care conține gena pentru proteina bacteriană de suprafață exterioară. Această proteină (OspA) este un singur lanț polipeptidic de 257 de aminoacizi cu lipide legate covalent la capătul N-terminal. Vaccinul este formulat ca o suspensie cu hidroxid de aluminiu ca adjuvant de adsorbție . În cadrul testării, subiecții între 15 și 70 de ani imunizați cu 3 doze de LYMErix la 0, 1 și 12 luni au demonstrat o scădere cu 78% a probabilității de infecție.**

LYMErix are o perioadă de valabilitate de 24 de luni. Ar trebui păstrat la 2 până la 8°C și trebuie aruncat dacă este congelat. Dacă este necesar, vaccinul poate tolera 4 zile la temperatura camerei.

Comvax. **Comvax este o combinație de** ***Haemophilus in fluenzae*** **tip h conjugat și hepatită B (recombinant). A fost recent aprobat de Comitetul Consultativ pentru Practici de Immunizare (ACIP). Fiecare doză de 0,5 ml conține* 7,5** ***ng*** **de** ***H. influenzae*** **tip b poliribozilribitol fosfat (PRP). 125** ***n%*** ^{ol} **complex proteic al membranei exterioare** ***de Neisseria meningitidis (OMPC).*** **și 5/eg de antigen de suprafață al hepatitei B (HbsAg) pe un adjuvant de hidroxid de aluminiu. Comitetul pentru Boli Infecțioase, Academia Americană de Pediatrie și Academia Consultativă a Medicilor de Familie recomandă ca toți sugarii să primească vaccinul. Trei doze trebuie administrate la vârsta de 2. 4. și 12 până la 15 luni. Vaccinul nu trebuie administrat sugarilor cu vârsta mai mică de 6 săptămâni din cauza potențialei suprimare a ot**

TABELUL 6-10 Vaccinuri dezvoltate folosind biotehnologie

Vaccin	Tip«	Utilizare	Faza de dezvoltare
V\GE I? I7O-17H	Vaccin	Cunccn. mamar, colorectal, pulmonar; melanom; sarcom	II
M\RII mchiKinu vaccin	Vaccin	Melanomul metastatic	II
Mdmcnw	Vaccin	Mielom multiplu	11
Vaccin Ag idiotipic Mh'liwdenicil	Vaccin	Mielom multiplu	1
	Vaccin terapeutic	Melanomul malign stadiul 4	III
Mdxw melanom theraccinc, vaccin i^npcuiic			
NHbHiM	Vuccinc terapeutic cu peptide	Diabet de tip 1	II
Vaccin terapeutic Va Gainii	Vaccin	Boala de reflux gastroesofagian	III
Vaccin HHiut *Hrltt-obawr pylori*	Vaccin celular	Infecția *cu Helicobacter pylori*	II
IkȚâiiii'.R vaccin	Vaccin subunitar recombinant	Profilaxia hepatitei E	11
xxjflAux	Vaccin	Streptococi de grup A, inclusiv fasciita necrozantă, diroat streptococi. și febră reumatică	11

răspunsul imun la PRP-OMPC cu dozele ulterioare olComvax TM. Seria ar trebui să fie finalizată în 12 până la li luni.

Vaccinuri în dezvoltare

Un număr destul de mare de vaccinuri generate de biotehnologie sunt în iidupnient (Tabelul 6-lO). Unele dintre ele sunt în categoria „vaccinurilor terapeutice". Aceste vaccinuri sunt concepute pentru a se lega de receptorii celulari, molecule endogene și așa mai departe. producând efecte farmacologice specifice. De exemplu, dacă .icell are un anumit receptor care leagă un ligand pentru a activa celula, legarea unui anticorp produs de un vaccin specific la receptor va preveni activarea. Dacă o tumoare are o cerință pentru o astfel de legare receptor-ligand, folosind un vaccin pentru a dezvolta anticorpi la receptor sau ligand ar trebui să prevină o proliferare celulară lentă.

PREPARAREA ANTICORPILOR [147 '' 149]

de hibridom (anticorp monoclonal [Mab]) .

Într-un răspuns imun umoral. Celulele plasmatice derivate din iimfocite B produc anticorpi cu variații în untetura chimică. Din punct de vedere biologic, aceste variații extind utilitatea anticorpului secretat. Aceste variații sunt cauzate de maturarea afinității, tendința de afinitate a anticorpilor pentru anti-pio crește cu fiecare provocare și mutația la varul recombinării somatice. Aceste fenomene produc intrupări cu specificități ușor diferite. Deoarece dunele celulelor producătoare de anticorpi furnizează mai mult de un tip de anticorpi onKlural, ele sunt numite anticorpi *policlonali anti- Miev* Anotcrtipul de anticorpi este format din populații foarte omoge- Mi de proteine hibride produse de o clonă Limfocite B pregătite special. Acești anticorpi, lipsiți de variații structurale, sunt foarte „concentrați" pe determinanții sau epitopii omologilor lor anienici și sunt numiți *Mwlmud.*

O problemă cu crearea de MAb este că nu se poate pur și simplu să pregătească un limfocit B care produce anticorpi și să-l propagă. Astfel de celule trăiesc doar pentru scurt timp în mediul de laborator. În schimb, celulele producătoare de anticorpi sunt fuzionate cu o linie celulară nemuritoare (tumorală) pentru a crea *hyhridotnax - celule* cu viață lungă, anti -secretoare de corp. Trucul este să selectezi celulele monoclonale care produc anticorpul dorit. Tehnica hibridomului a deschis ușa către noi anticorpi terapeutici, agenți imagistici, truse de testare de diagnostic radiologic, agenți de administrare a radionuclizilor țintiți și truse pentru a nu fi acasă.

În metoda hibridomului (Fig. 6-14). un șoarece sau alt animal mic este sensibilizat cu un antigen. Când a fost atins un titru suficient de mare de anticorp împotriva antigenului selectat, animalul este sacrificat și celulele sale splinei sunt colectate. Celulele splinei conțin un număr mare de limfocite B și este sigur că unele vor fi capabile să producă - anticorpi specifici antigenului. Deoarece celulele splinei sunt limfocite B normale, ele au o durată de viață foarte scurtă în culturile celulare. Prin urmare, trebuie folosită o metodă pentru a le prelungi durata de viață.

Pentru a produce MAb, celulele B sunt fuzionate cu celulele my eloma nemuritoare în prezența unor fuzogeni, cum ar fi polietilenglicolul. Această procedură produce genetic celule jumătate normale și jumătate de mielom. Deoarece celulele de mielom sunt nemuritoare, problema longevității este rezolvată. Procesul de selecție depinde de două linii celulare diferite de mielom: una lipsită de enzima hipoxantin-guanin fosforibozil transferaza (HGPRT). o enzimă cheie în căile de salvare a nucleotidelor, iar cealaltă nu are gena *Tk* , o genă cheie în căile biosintetice pyrimi dine. Celulele B ale splinei sunt HGPRT și *Tk* (+). în timp ce celulele de mielom sunt HGPRT și *Tk* (-). Această linie celulară de mielom nu poate supraviețui într-un mediu care conține aminoplerină, un inhibitor al timidilat sintetazei, deoarece nu poate sintetiza pirimidine. Linia celulară HGPRT (-) nu poate folosi căile de salvare a purinei pentru a produce nucleotide, forțând-o să utilizeze timidilat sintetaza. Cu timidilat sintetaza inhibată, celula moare. După fuziune, celulele sunt menținute pe un mediu care conține hipoxantină, aminopterină și timidină (HAT). Numai celulele care sunt „cor-

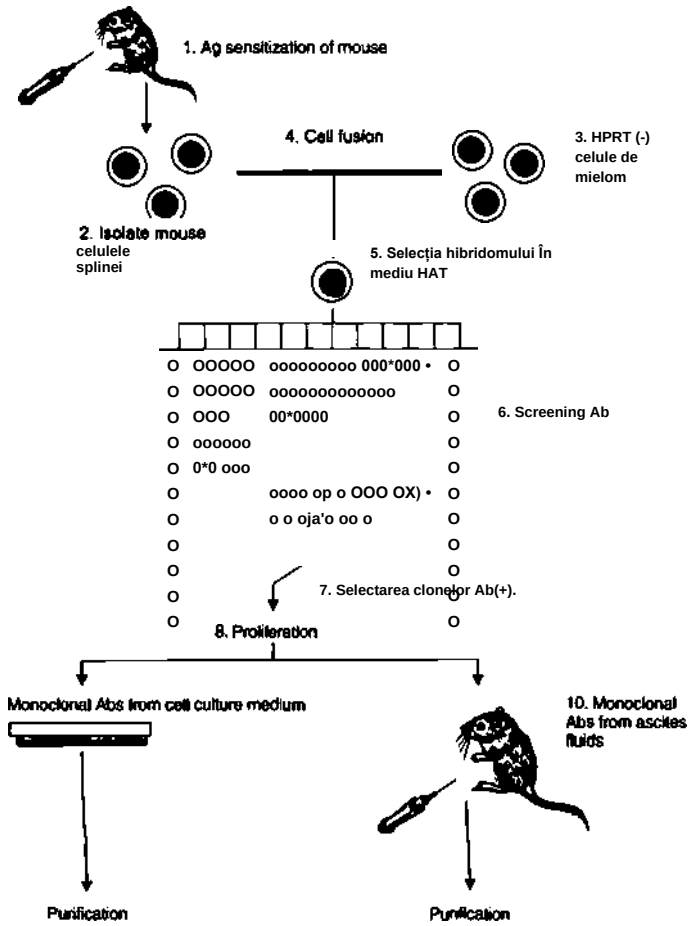

1. Ag sensitization of mouse
4. Cell fusion
3. HPRT (-) celule de mielom
2. Isolate mouse celulele splinei
5. Selecția hibridomului În mediu HAT
6. Screening Ab
7. Selectarea clonelor Ab(+).
8. Proliferation
Monoclonal Abs from cell culture medium
10. Monoclonal Abs from ascites fluids
Purification
Purification

Figura 6-14 ■ Metoda generală de preparare a anticorpului monoclonal, folosind hibridoame și anticorp HAT mediu ft; *Ag,* antigen.

direct" fuzionat între o celulă de splină (HGPRT (+]) și o celulă de mielom (nemuritoare), ic, un hibridom, poate supraviețui în mediu HAT. Celulele de mielom fuzionate (mielom-my eloma) nu au genele corecte și nu pot supraviețui. Celulele fuzionate de splină (splină-splină) hibrizii (splină-splină) nu pot crește (hibrizi de mielom-splină) numai în cultură. Hypoxantina și timidina furnizează precursori pentru creșterea celulelor HGPRT (+) Aminopterina suprimă celulele care nu au fuzionat într-o placă cu 96 de godeuri și pot fi transferate în culturi mai mari pentru a conține în cele din urmă o concentrație ridicată de antigen.

Anticorpii monoclonali, fiind proteine, tind să fie foarte imunogeni la om. Acest lucru este valabil mai ales pentru MAb-urile produse în cultura de șoarece. Oamenii încep să dezvolte anticorpi împotriva MAb de șoarece după o singură doză. Acest lucru este firesc. Gazda umană montează un răspuns de anticorpi la un antigen străin. Răspunsul anticorpilor umani antișoarece

(cunoscut sub numele de *HAMA*) a avut tendința de a limita utilizarea monoclonei în terapia umană.

În dezvoltarea unei metode pentru a face MAb-uri utile în rândul oamenilor, este necesar să se elimine caracteristicile imunogenului de șoarece din MAb. Totuși, regiunea de recunoaștere a antigenului (Fab) a MAb trebuie să-și păstreze capacitatea de a se lega de antigenul re. Dacă această caracteristică este modificată, anticorpul poate fi inutil. În cadrul lanțurilor ușor și grele ale unui Fab porțiuni ale moleculelor de anticorp sunt regiuni care tc numite *regiuni determinante de complementaritate* sau CDR. Lanțul EM posedă trei dintre acestea. Unul dintre CDR-uri. CDR31 situat la joncțiunea dintre domeniul variabil și comun - CDR3 este, de asemenea, denumită *regiune hipervariabilă* deoarece cea mai mare parte a variabilității moleculei de anticorp este concentrată acolo. Acestea trebuie să fie intacte pentru antigcn-iuir specific, legarea corpului. Răspunsurile imune împotriva MAbr murin îndreptate nu numai împotriva regiunilor variabile, ci împotriva tuturor. regiuni constante. Prin urmare, pentru a scădea imunogenitatea unui MAb, trebuie să creați anticorpi care au fost „hti

i/d." În producția de MAb, de obicei VH $_{și}$ V, domeniile unui anticorp uman sunt înlocuite cu regiunile corespunzătoare ale anticorpului de șoarece, lăsând intactă specificitatea, dar utilizând regiuni constante umane care nu ar trebui să fie imunogene . Anticorpii ca aceștia sunt numiți *himeric* și au mâncat mai puțin imunogeni și au un timp de înjumătățire mai mare la pacienții. rituxi mab infliximab și basiliximab.

Sunt disponibile metode pentru dezvoltarea MAb cu 45 până la 100% secvență umană. Prin utilizarea șoarecilor transgenici, toate genele esențiale ale anticorpilor umani pot fi exprimate.

Medicamente cu anticorpi monoclonali

Rituximab.' [59, ' 5 '] **Rituximab (Rituxan. Himeric) este un MAb îndreptat împotriva antigenului CD20 exprimat pe suprafețele limfocitelor B normale și maligne. MAb este produs în cultură de suspensie de mamifere (CHO) și este un MAb himeric (murin/uman) de tip IgG, K . Această proteină este compusă din regiuni variabile ale lanțului ușor și greu murine și regiuni constante umane. Rituximab este indicat în tratamentul pacienților cu recidivă sau refractare, de grad scăzut sau folicular. Limfomul non-Hodgkin cu celule CD20(+) . Rituximabul se leagă în mod specific la antigenul CD20 ihunian B-limfocytc de diferențiere restricționată, o proteină transmembranară hidrofobă exprimată pe limfocitele B pre- și maturc). CD20 este o proteină de 35 până la 37 kDa. și poate juca un rol în activarea și reglarea celulelor B și poate fi un canal ionic de calciu. Antigenul este, de asemenea, exprimat pe mai mult de 90% din celulele B ale limfomului non-Hodgkin, dar nu se găsește pe celulele stem hematopoietice. celule pro-B, celule plasmatice normale sau alte țesuturi normale. CD20 reglează etapele timpurii în procesul de activare pentru inițierea și diferențierea ciclului celular.**

Gemtuzumab Ozogamicin.' [51, 153] **Gemtuzumab ozogamicin (moleculă de fuziune Mylotarg.) este un MAb derivat din antigenul CD33, o proteină de adeziune dependentă de acid sialic, exprimată pe suprafața blastelor de leucemie și a celulelor normale im mature de origine micomonocitară, dar nu și pe celulele stem hematopoietice normale. CD33 leagă acidul sialic și pare să regleze semnalizarea în celulele mieloide. Anticorpul este recombinant, umanizat IgG $_4$ K. legat de antibioticul antitumoral citotoxic ozogamicin (din familia calicheamicinei). Peste 98,3% dintre aminoacizii gemtuzumabului sunt de origine umană. Regiunea constantă a MAb conține secvențe umane, în timp ce CDR-urile derivă dintr-un anticorp murin care leagă CD33. Anticorpul este legat de *N*- Mlyl-y-calicheaniicin printr-un linker bifuncțional.**

Gemtuzumab ozogamicin este indicat pentru tratamentul pacienților cu leucemie mieloidă acută CD33 pozitivă în primă recădere în rândul adulților cu vârsta de 60 de ani sau peste care nu sunt considerați candidați pentru chimioterapie citotoxică.

Gcmluzurnab ozogamicina se leagă de antigenul CD33 exprimat de celulele hematopoietice. Acest antigen este exprimat pe suprafața blastelor leucemice la mai mult de 80% dintre pacienții cu leucemie mieloidă acută. CD33 este, de asemenea, exprimat pe celulele formatoare de colonii mieloide normale și leucemice, incluzând precursori clonogene leucemici, dar nu este exprimat pe celule stem hematopoietice pluripotente sau wliv nonhcmatopoictic Legarea anticorpului anti-CD33 are ca rezultat un complex care este internalizat. La internalizare, calicheamicina de-

rivativul este eliberat în interiorul lizozomilor celulelor mieloide. Derivatul de calicheamicină eliberat se leagă de șanțul minor al ADN-ului și provoacă rupturi dublu-catenar și moarte celulară.

Muromonab-CD3. [,S, ' ,S3] **Mummonab-CD3 (murin. Orthodone-OKT3) este un imunoglobulin nemodificat . un IgG> $_a$. monoclonul. Intervine o glicoproteină pe suprafața limfocitelor T mature. Celulele T mature au ca parte a mecanismului de transducție a semnalului complexului receptor al celulelor T. un set de trei glicoproteine care se numesc cnllctiv CD3. Împreună cu proteina zeta, moleculele CD3 devin fosfrilatcd atunci când receptorul celulei T este legat de un fragment de peptidă și de histneocompatibilitate majoră cnmplcx. Moleculele CD3 și zeta de fosnrilatcd transmit infnrmarea în celulă, producând în cele din urmă factori de transcripție care intră în nucleu și direcționează activitatea celulelor T. Prin legarea de CD3, muromonab-CD3 previne transducerea semnalului în celulele T.**

Alemtuzumab.' [54, '55] **Alemtuzumab (Cumpalh) este MAb umanizat (Campalh-IH) care** *este* **direcționat împotriva glicoproteinei CD52 de la suprafața celulei de 21 până la 28 kDa. CD52 este exprimat pe suprafața limfocitelor B și T normale și maligne. Celule NK, monocite, macrofage și țesuturi ale sistemului reproducător masculin. Anticorpul Campath-1H este o reformă IgG cu regiuni variabile și constante umanizate și CDR-uri dintr-un MAb de șobolan. Campath-IG.**

Alemtuzumab este indicat pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice cu celule B la pacienții care au fost tratați cu agenți alchilanți și care au eșuat cu această terapie. Alemtuzumab se leagă de CD52. un tigen nemodulator care este prezent pe suprafața în esență a tuturor limfocitelor B și T; majoritatea monocitelor, macrofagelor și celulelor NK: și o subpopulație de granulocite. Mecanismul de acțiune propus este liza dependentă de anticorpi a celulelor leukemice după legarea suprafeței celulare.

Basiliximab,' [5e ~ ,5B] ***Baliximab (Simulect. Chimeric) este un MAb produs de o linie de celule monoclonale de șoarece care a fost proiectată pentru a produce glicoproteina anticorpului*** K **basiliximab IgG . Produsul este himeric (murin/uman). Bas iliximab este indicat pentru profilaxia rejetului acut de organ la pacienții cărora li se administrează transplant renal atunci când este utilizat ca parte a unui regim de imunosupresoare și corticosteroizi. Basiliximabul este, de asemenea, indicat în transplantul renal la copii .**

Basiliximabul se leagă în mod specific de lanțul receptorului IL-2 (antigenul CD25, parte a situsului receptor al IL-2 cu trei componente). Aceste situsuri sunt exprimate pe suprafețele limfocitelor T activate. Odată legat, blochează receptorul IL-2a cu afinitate extrem de mare. Această legare specifică, de mare afinitate la IL-2« inhibă competitiv activarea IL-2-mcdiatcd a limfocitelor, un eveniment critic în răspunsul imun celular în respingerea alogrefei.

Daclizumab.' [59, ' *deci*] **Molecular, daclizumab (Zenapax. Himeric) este un MAb de imunoglobulină G (lgG!) care se leagă în mod specific la subunitatea *a* a receptorului IL-2 (receptorul IL-2 complet, cu afinitate ridicată, constă în interacțiunea *a. p,* și *y) .* subunități). Receptorii IL-2 sunt exprimați pe suprafețele limfocitelor activate, unde mediază expansiunea clonală și diferențierea limfocitelor. Daclizumab este o proteină himerică (90% umană și 10% șoarece) lgG. MAb vizează doar celulele T activate recent care au interacționat cu antigenul și s-au dezvoltat din forma lor naivă în forma lor activată. În acest moment sunt exprimați receptorii IL-2. Secvențele umane de aminoacizi ale daclizumabului derivă din domenii constante ale lgG umane. iar domeniile variabile sunt derivate din anticorpul de mielom Eu fuzionat . Secvențele murine provin din CDR-urile unui anticorp anti-IL2a de șoarece.**

Indicațiile pentru daclizumab sunt profilaxia rejetului acut de organ la pacienții care primesc transplant renal, ca parte a unui regim imunosupresor care include ciclosporină și corticosteroizi. Mecanismul de acțiune este același cu cel al basiliximabului.

Murnmonab-CD3 blochează funcția celulelor T care sunt implicate în rejecția renală acută. Prin urmare, este indicat pentru tratamentul respingerii acute a alogrefei la pacientii cu transplant de inima si ficat rezistenti la terapiile standard cu steroizi.

Abciximab. [144 - 145] **Abciximab (ReoPro. chimeric) este un MAb produs din receptorul glicoprotein IIb/IIIa al trombocitelor umane. Preparatul este fragmentat, conținând doar portina Fab a moleculei de anticorp. Acest MAb este o imunglobulină himerică om-șoarece. Fragmentele Fab pot conține regiuni variabile ale lanțului greu şi uşor de şoarece şi regiuni ale lanțului greu şi uşor uman constant.**

Abciximab este indicat ca adjuvant la angioplastia enronară

transluminală percutancnus sau aterectomia pentru prevenirea complicațiilor ischemice cardiace acute la pacienții cu risc crescut de închidere bruscă a unui vas enronar tratat. Abcixintah pare să scadă incidența infarctului miocardic.

Abciximabul se leagă de receptorul intact GPIIb/GPIIIa, care este un membru al familiei de integrine a receptorilor de adeziune și receptorii majori specifici plachetelor implicați în agregare . Anticorpul previne agregarea trombocitelor prin prevenirea legării nf fibrinogenului, faptul vnn Willebrand. și alte molecule de adeziune pe trombocite activate. Inhibarea legării la receptorii de suprafață se poate datora obstacolelor sterice sau efectelor conformatinelor care împiedică moleculele mari să se apropie de receptor.

Trastuzumab. [144] - [147] Trastuzumab (Herceptin, umanizat) este un MAb produs din proteina receptorului factorului de creștere epidermic uman de tip 2 (HER2). Acest MAb este o imunoglobulină umană-murină. Il conține - domenii structurale umane (cadru) și CDR-ul unui anticorp murin (4D5) care se leagă în mod specific de HER2. IgG| K este structura de tip, iar anticorpul este monoclonal. Proteina inhibă proliferarea celulelor tumorale umane care supraexprimă HER2.

Trastuzumab este indicat pentru utilizare ca agent unic pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân metastatic ale căror tumori supraexprimă proteina HER2 și care nu au primit chimioterapie pentru boala lor metastatică.

Proto-oncogena HER2 codifică o proteină receptor transmembranar de 185 kDa care este legată structural de receptorul factorului de creștere epidermic HER2. Supraexpresia a acestei proteine este deservită în 25 până la 30% din cancerele primare de sân. Trastuzumab se leagă cu afinitate mare de domeniul extracelular al HER2. Inhibă proliferarea umană

celule tumorale care supraexprimă HER2. Trastuzumab alsn me diacă procesul de citotoxicitate celulară mediată de anticorpi (ADCC). Acest proces, care duce la moartea celulelor, este exercitat de preferință asupra celulelor canceroase care exprimă HER2-nvcre față de cele care nu supraexprimă HER2.

Infliximab. [1t * 149] MAh infliximah (Remicade.chi meric) este produs din celule care au fost sensibilizate cu TNF-a uman. MAb este o immunoglobulină himerică om-șoarece. Regiunile instant sunt de secvență de peptidă umană, iar regiunile variabile sunt murine. MAb este de tip IgG| K.

Infliximab este indicat pentru tratamentul bolii Crohn cu activitate moderată până la severă pentru a reduce semnele și simptomele la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele convenționale. Infliximabul se leagă în mod specific de TNF«. Neutralizează activitatea biologică a TNFa prin legarea cu afinitate ridicată la formele solubile și transmembranare ale TNF. Infliximab distruge celulele producătoare de TN Fa. Un mecanism suplimentar prin care infliximabul ar putea funcționa este următorul : prin inhibarea TNFa. căile care conduc la IL-1 și 1L4 sunt inhibate. Aceste interleukine sunt citokine inflamatorii. Inhibarea producției lor blochează o parte din inflamația comună bolii Crohn.

Truse de testare cu radionuclizi ai anticorpilor monoclonali

Arcitumomab. [170] Arcitumomab (CEA-Scan) este un fragment Fab' monoclnnal murin al IMMU-4, un MAb generat în lichidul de ascită murină. Bnth IMMU-4 și arcitumomab reacționează cu antigenul carcino-embrionar (CEA), un antigen asociat cu tumnr a cărui expresie este crescută într-o varietate de carcinoame, în special cele ale tractului Gl. Preparatul este o proteină, fragment murin Ig Fab din IgG. pentru etichetarea chimică cu Tc-99m.

Arcitumomah/Tc-99m este destinat utilizării cu evaluări diagnostice standard pentru detectarea prezenței, locației și extinderii carcinomului colorectal recurent sau metastatic care implică ficatul, abdomenul extrahepatic și pelvisul, cu un diagnostic confirmat histologic. IMMU-4 (și fragmentele Fab' ale arcitumomab) se leagă de antigenul carcinocembrionar (CEA), a cărui expresie este crescută în carcinom. Se injectează Arcitumomab/Tc-99m, iar scanarea cu radionuclizi este citită 2 până la 5 ore mai târziu.

Nofetumomab Merpentan. [171] Nofetumomab mcrpentan (Verluma Kit) este fragmentul Fab derivat din MAb murin NR-LU-lO. Produsul este o proteină. IgG ,monoclonal care a fost fragmentat din NR-LU-lO. Niciun fetumomab nu posedă doar porțiunea Fab. NR-LU-lOaid nnfetumomab este direcționat împotriva unui antigen proteic de 40 kDa care este exprimat într-o varietate de tipuri de cancer și în unele țesuturi normale.

Nofetumomab este indicat pentru detectarea și evaluarea bolii în stadiu extins la pacienții cu biopsie confirmată . cancer pulmonar cu celule mici netratat anterior prin scanare boa. CT (cap, piept, abdomen) sau radiografie toracică.

Nnfetumomab merpentan posedă un linker și un chelator care leagă tehnețiul de peptidă. Acesta este un ligand phenthioaz. 2,3,5,6-tetrafluorfenil-4,5-bis-5-[l-etoxictil|-tioacctoamidopentanoatc. de unde numele *merpentan.*

Satumomab Pendetide.' [71] **Satumomab pendetide >0moScint. niurinel este un kit pentru In-111. Satumomab este preparat dintr-un anticorp murin crescut la un extract îmbogățit cu membrană în metastazele hepatice ale carcinomului mamar uman. Este o proteină, IgG, «anticorp și monoclonal. MAb recunoaște glicoproteina asociată tumorii (TAG) 72, o moleculă asemănătoare mucinei cu o masă mai mare de 100.000 Da.**

Sattimoniub este indicat ca ajutor de diagnostic în determinarea extinderii și a localizării bolii maligne extrahepatice la pacienții cu cancer colorectal și ovarian cunoscut. Acest agent este utilizat după finalizarea testelor standard de diagnosticare și atunci când sunt necesare informații suplimentare. Cancerul trebuie recidivat sau diagnosticat anterior prin alte metode.

Satumomab se localizează la TAG 72. Anticorpul este modificat chimic astfel încât se leagă de indiu-111 radioactiv, care este amestecat cu anticorpul chiar înainte de injectare. Tehnicile de imagistică vor dezvălui localizarea „punctelor fierbinți" satutnomabas. Pentru a lega indiul-111 de proteina satu-mab, este utilizat un linker-chelator. Aceasta este clorhidratul de glicil- iyrosjl-(A',e<liethyleiietriaminepentaaceUc acid)-lizină .

Imciromab Pentetate.' [73] **Imciromab pentetate (mu- nne: Myoscinl Kit pentru prepararea indiului-111 imciromah pentetate) este un fragment de imunoglobulină murină de lanț greu strung de miozină umană. Medicamentul este o proteină din clasa IgG-«. Este monoclonal, constând numai din fragmentele Fabhrnding și este legat de acidul chelator-linker Jicthylenetriamin pentaacetic pentru marcare cu indiu-lll. Imciromab se leagă de lanțul greu al miozinei umane, proteina intracelulară găsită în celulele cardiace și musculare scheletale.**

Imciromab pentetat este indicat pentru detectarea prezenței și localizării leziunii miocardice la pacienții după un infarct miocardic inspectat. În miocardul normal, proteinele intracelulare, cum ar fi miozina, sunt izolate din spațiul extrawular de către membrana celulară și sunt inaccesibile pentru legarea anticorpilor. După lezarea miocitelor, membrana celulară își pierde integritatea și devine permeabilă la macromolecule, troliul permite Imciromab-In-111 să pătrundă în celule, unde ajunge la miozina intracelulară. Medicamentul se localizează în țesuturile infarctate, unde scanarea cu radionuclizi îl poate vizualiza.

Capromab Pendetide.' [74] **Capromab (ProstaScint Kit lot the preparation of In-lll capromab pendetide. murine) san MAb (murine lgG| «1 care derivă dintr-o sensibilitate inițială cu o glicoproteină exprimată de epiteliul de prostată** IWH **ca *antigen de suprafață prostatică* (PSMA). MAh recunoaște astfel PSMA specific pentru JBl și este un medicament specific pentru JBI. utilizat la pacienții nou diagnosticați cu cancer de prostată dovedit, care prezintă un risc ridicat de metastază limfatică pelvină, a fost găsit în leziuni de cancer de prostată primar și metastatic.**

Pentru a uni indiul-111 la anticorp, s-a folosit un linker-chelator. Acest fragment este glicihirosil-(A-etilentriaminc-[acid eitalicHisine HC1.

monoclonal radionuclid terapeutic ”

Ibritumomab Tiuxetan. **Ibritumomab (truse Zevalin pentru prepararea In-111 Zevalin și Y-90 Zevalin. murin) este un**

MAb derivat dintr-o sensibilizare inițială cu antigen CD20 . exprimată pe suprafața celulelor B normale și maligne. Anticorpul este un IgG murin, subtip K , îndreptat împotriva antigenului CD20. Il este produs într-o linie celulară CHO. Ibritumomab este indicat pentru utilizare ca regim în mai multe etape pentru tratarea pacienților cu limfom non-Hodgkin folicular, folicular sau transformat cu celule B, recidivat sau refractar, inclusiv - pacienții cu limfom folicular non-Hodgkin refractar la rituximab .

Ibritumomab tiuxetan se leagă în mod specific de antigenul CD20 (antigen de diferențiere restricționat la limfocitul B uman). CD20 este exprimat pe limfocitele pre-B și B mature și pe mai mult de 90% din limfomul non-Hodgkin cu celule B. Când CDR-ul ibritumomab tiutuxan se leagă de antigenul CD20, este inițiată apoptoza. Chelatul tiutuxan leagă strâns indiul-lll și ytriul-90. Emisia beta induce leziuni celulare prin formarea de radicali liberi in celulele tinta si celulele vecine. Tiutuxan este [A-|2-bis(carboxi-mctil)aminoJ-3-(/>-izotiocianalofcnil)propil]-|A/-| 2-bis(carboximetil)amino)2-(metil)-etil|glicină.

Truse de testare la domiciliu* [7] *

Există o varietate de kituri de testare la domiciliu pe bază de MAb care sunt concepute pentru a detecta sarcina și ovulația. De exemplu, un kit de test de sarcină vizează antigenul corionic uman go nadotropină și afișează un anumit semn dacă testul este pozitiv. Celălalt tip de kit de testare prezice ovulația țintind hormonul luteinizant din urină. Chiar înainte de ovulație, hormonul lu teinizant crește. Trusa de testare este concepută pentru a detecta și semnala momentul ovulației. Aceste truse de testare, bazate pe tehnici complexe de MAbs. sunt concepute pentru a fi cât mai simple și fără erori posibil pentru pacienți.

GENOMICA

Genomics [177] **este un termen care înseamnă „un studiu al genelor și al funcțiilor lor". În prezent, genomica este probabil forța motrice centrală pentru descoperirea de noi medicamente și pentru noi tratamente pentru boli. Terapia genică este un concept despre care se discută des. Proiectul genomului uman, care a fost finalizat în mare parte în anul 2000. a furnizat peste 4 miliarde de perechi de date care au fost depozitate în baze de date publice. Secvențierea genomului în sine a fost o sarcină enormă, dar corelarea datelor genomice cu stadiile bolii, locurile de atașare microbiană și situsurile receptorilor de medicamente este încă la început. Odată ce aceste probleme sunt rezolvate, datele genomice vor fi utilizate pentru a diagnostica și trata boala și pentru a dezvolta noi medicamente special pentru stările de boală (și, eventual, pentru pacienti specifici). Studierea geneticii căilor biochimice va oferi o intrare în terapiile bazate pe enzime. Vor exista, fără îndoială, o serie de noi ținte pentru terapia medicamentoasă. Deoarece descifrarea informațiilor pe care le oferă secvența genomică este o întreprindere complexă, aceste beneficii vor apărea probabil ani în viitor.**

Dezvăluirea codului genomic pentru a determina relațiile structură-funcție: bioinformatică

Când luăm în considerare subiectul bioinformaticii, trebuie să - recunoaștem că acesta este un termen larg care acoperă multe diferite

concentrația plasmatică de sulfadoxină apare în 2,5 până la 6 ore, iar concentrația plasmatică maximă de pirimetamina apare în 1,5 până la 8 ore. S-a dezvoltat rezistență, o mare parte din aceasta implicând mutații în una sau ambele gene care codifică dihidrofolat reductază și timidilat sintaza.

Atovaquone și Proguanil HCl. Atovaquona și proguanil HCl (Fig. 9-8) sunt administrate în combinație (Malarone) într-un raport atovaquonă-proguanil HCl de 2,5:1, măsurat în miligrame (nu milimoli). Proguanil. dezvoltat în 1945. este un exemplu timpuriu de promedicament. Este metabolizat în cicloguanil (fig. 9-9). în principal de CYP 2Cl9. Natura polimorfă a acestei enzime hepatice explică de ce anumite subpopulații nu răspund la pro - guanil; nu pot transforma proguanilul în cicloguanil activ.

Baza acestei combinații sunt două mecanisme distincte și neînrudite de acțiune împotriva parazitului. Atovaquona este un inhibitor selectiv al sistemului de transport de electroni mitocondrial *al Plasmodium* , iar cicloguanilul este un inhibitor de dihidrofolat reductază. Pe ea se bazează chimia lui Atovaquone

fiind o naftochinonă care participă la reacțiile oxidatir duclion ca parte a chinonă-hidrochinonă tcm. Este modelată după coenzima Q. găsită în lanțurile de transport de electroni mitoco. Medicamentul intră selectiv cu transportul de electroni mitocondriali, în special; situsul citocromului *bc* ₁ al parazitului . Acest lucru privează ATP-ul necesar și ar putea face ca acesta să devină anaerob. Înțelegerea acestui medicament provine dintr-o mutație a citocromului para.

Cicloguanilul (proguanilul) interferează cu sinteza deoxitinadelor prin inhibarea dihidrofolat reductazei (vezi Fit și discuția despre pirimetamina). Rezistența tu progc cicloguanil este atribuită modificărilor aminoacizilor din apropierea situsului de legare a <drofolat reductazei. Eliminarea sa hall-lil. până la 72 de ore) este mult mai scurtă decât cea a celeilalte dihidrofolat reductaze antiniale, pirimetamina (timp mediu de înjumătățire de 111 ore). Combinația este cfc împotriva *plasmei eritrocitare și cxoeritrocitare.* Această combinație de medicamente este indicată pentru malarie rezistă la clorochină, halofantrină. meflochina, iar locul principal amodiaquinc este stadiul de sporozoit (locul I din Fig. 9-b.

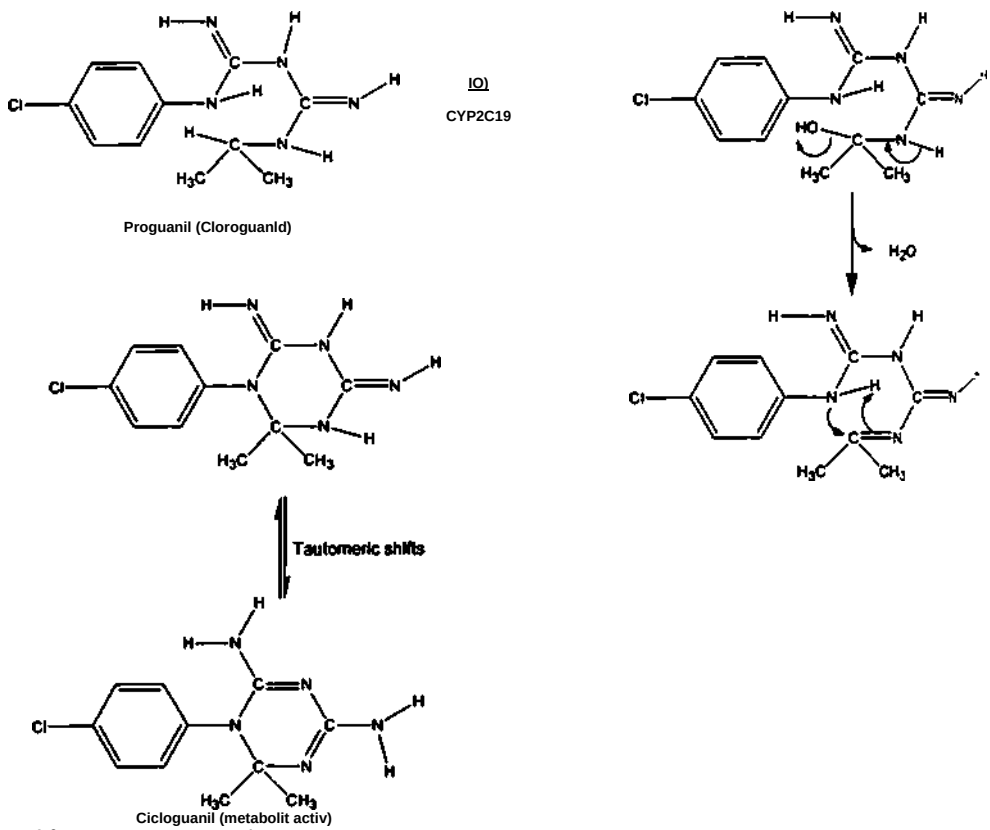


Figura 9-9 ■ Conversia proguanilului în cicloguan t?,< 2C19.

diferite puncte din matrice sunt achiziționate într-un computer pentru analiză.

Ca exemplu, putem lua în considerare două celule: tipul de celulă I, o celulă sănătoasă, și tipul de celulă 2, o celulă bolnavă. Ambele tipuri de celule conțin un set identic de patru gene: ABC și D. ARNm este izolat din fiecare tip de celulă și utilizat pentru a crea ADNc marcat fluorescent. În acest caz, se utilizează roșu și verde. Probele marcate sunt amestecate și incubate cu un microarray care conține genele imobilizate ABC și D. Moleculele marcate se leagă la situsurile din matrice corespunzătoare genelor care sunt exprimate în fiecare celulă. Un scanner robot, de asemenea, un produs al tehnologiei cu cip de siliciu, excită etichetele fluorescente, iar imaginile sunt stocate într-un computer. Computerul poate calcula raportul de fluorescență roșu-verde, poate scădea zgomotul de fundal și așa mai departe. Calculatorul creează un tabel cu intensitatea fluorescenței roșii spre verde pentru fiecare punct din matrice. Poate că ambele celule exprimă aceleași niveluri de genă A. celula I exprimă mai mult din gena B. celula 2 (celula bolnavă) exprimă mai mult din gena C și niciuna dintre celule nu exprimă gena D. Aceasta este o explicație simplistă; au fost raportate experimente în care au fost plasate până la 30.000 de puncte în microarray.

Micromatricele ADN pot detecta modificări ale nivelurilor de expresie a genelor, modele de expresie (de exemplu, ciclul celular), câștiguri și pierderi genomice (de exemplu, părți pierdute sau rupte ale cromozomilor în celulele canceroase) și mutații în ADN (polimorfismul cu un singur nucleotide [SNP]). SNP-urile sunt, de asemenea, de interes, deoarece pot oferi indicii despre modul în care diferiți oameni răspund la un singur medicament în moduri diferite.

Proteomics' [80] ’’’

Cuvântul *proteoină* descrie *proteina* exprimată de un getmu . Proteomica este un efort științific care încearcă să studieze suma totală a tuturor proteinelor dintr-o celulă din punctul de vedere al funcțiilor lor individuale și al modului în care interacțiunea proteinelor specifice cu alte componente celulare afectează funcția acestor proteine. Nu este surprinzător că aceasta este o sarcină foarte complexă. Există mult mai multe proteine decât gene, iar în căile biochimice, o proteină tardivă acționează de la sine. În prezent, știm că expresia mai multor gene este implicată pentru orice proces de boală dat. Cunoașterea „pur și simplu” a secvenței genei rareori demascează (uncția proteinei codificate sau relevanța acesteia pentru o boală. În consecință, știința proteomică nu este dezvoltată până la punctul în care descoperirea medicamentelor poate fi condusă de informațiile secvenței genelor. Au existat, totuși, unele abordări semnificative bazate pe tehnologie prin spectroscopie de masă de înaltă rezoluție permit spectroscopie de masă de înaltă rezoluție. Secvențele de proteine care urmează să fie determinate foarte rapid Tehnica electroforei în gel bidimensionale a avansat, de asemenea, știința proteomicelor , fără îndoială, vor oferi în cele din urmă ținte pentru descoperirea medicamentelor și pentru detectarea stărilor de boală.

Fanacogenemii' [82]

> Atunci când companiile farmaceutice dezvoltă noi medicamente pentru orice stare de boală dată, acestea sunt limitate de lipsa de cunoștințe despre modul în care pacientul individual va răspunde la agent. Nu există <algoritmi simpli care să faciliteze predicția dacă un pacient va răspunde negativ (o reacție adversă la medicament).

pozitiv (rezultatul dorit), sau deloc. În consecință, medicamentele sunt dezvoltate pentru un pacient „mediu”. Producătorul se bazează pe studii clinice pentru a expune potențialele reacții adverse și le publică în format statistic pentru a ghida medicul. Cu toate acestea, atunci când un medic prescrie un medicament unui pacient, el sau ea nu are de unde să știe rezultatul . Statisticile arată clar că un singur medicament nu oferă un rezultat pozitiv la toți pacienții. Acest concept „„un singur medicament nu se potrivește tuturor” își are baza în genetica unui pacient, iar știința studierii acestor fenomene se numește *phannacogenomics.*

Răspunsul unui pacient la un medicament, pozitiv sau negativ, este o trăsătură extrem de complexă care poate fi influențată de activitățile multor gene diferite. Absorbție, distribuție, metabolizare . și excreția, precum și relația de legare la receptor . sunt toate sub controlul proteinelor, lipidelor și carbohidraților . care sunt la rândul lor sub controlul genelor pacientului. Când a fost recunoscut faptul că genele unei persoane prezintă mici variații în conținutul de bază a ADN-ului, a devenit posibilă predicția genetică a răspunsului la medicamente sau microbi infecțioși. Farmacogenomica este știința care analizează variațiile moștenite ale genelor care dictează răspunsul la medicamente și încearcă să definească modalitățile în care aceste variații pot fi utilizate pentru a prezice dacă un pacient va avea un răspuns pozitiv la un medicament, unul advers sau deloc.

Catalogarea variațiilor genetice este o fază importantă a activității de cercetare actuale. Oamenii de știință caută SNP-uri în secvențele de gene ale unei persoane. SNP-urile sunt privite ca markeri pentru ușoare variații genomice. Din păcate, secvențierea tradițională a genelor este lentă și costisitoare, împiedicând pentru moment utilizarea generală a SNP-urilor ca instrumente de diagnosticare. Micromatricele ADN pot face posibilă identificarea rapidă a SNP-urilor în celulele unui pacient. Screeningul SNP poate ajuta la determinarea unui răspuns la un medicament înainte de a fi prescris. Evident, acesta ar fi un instrument extraordinar pentru medic.

TEHNOLOGIE ANTISENS

În timpul procesului de transcripție, ADN-ul dublu catenar este separat în două catene de polimeraze. Aceste catene sunt denumite *sens* (codificare sau [+1 catenă) și *antisens* (șablon sau [-] catenă). Catena de ADN antisens servește ca șablon pentru sinteza ARNm în celulă. Prin urmare, codul pentru sinteza proteinelor ribozomale este transmis în mod normal prin catena antisens. Uneori, catena de ADN sens va codifica o moleculă de ARN. În acest caz, molecula de ARN rezultată se numește *ARN antisens.* Secvențele de ARN antisens au fost raportate pentru prima dată a fi molecule care apar în mod natural în care catenele endogene s-au format în mod complementar ARNm celular, ducând la reprimarea expresiei genelor. Prin urmare, ele pot fi molecule naturale de control. Interacțiunile oligonucleotidelor antisens concepute rațional apar atunci când perechile de baze ale unei molecule antisens sintetice, proiectate în mod specific, se aliniază precis cu o serie de baze dintr-o moleculă de ARNm țintă.

Oligonucleotidele antisens pot inhiba expresia genei tranzitoriu prin mascarea situsului de legare a ribozomului pe ARNm, blocând translația și astfel prevenind sinteza proteinelor, sau permanent prin reticulare între - marea de oligonucleo și ARNm. Cel mai important, ribonucleaza H

(RNaza H) poate recunoaşte duplexul ADN-ARN (legarea ADN antisens la ARNnt). sau un duplex ARN-ARN (ARN antisens care interacţionează cu ARNm). perturbând interacţiunile de împerechere a bazelor şi digerând porţiunea de ARN a dublei helix. Inhibarea expresiei genei are loc deoarece ARNnt-ul digestat nu este un lunger competent pentru translaţie şi sinteza proteinelor rezultată.

Tehnologia antisens începe să fie folosită pentru a dezvolta medicamente care ar putea controla boala prin blocarea codului genetic, interferând cu genele deteriorate care funcţionează defectuos. Printre posibilii agenţi terapeutici antisens aflaţi în cercetare se numără agenţii pentru leucemia mielogenă cronică . Infecţia cu HIV şi SIDA, retinita cu citumegalovirus la pacienţii cu SIDA şi unele boli inflamatorii.

TERAPIA GENICA

Terapia genică reprezintă, fără îndoială, aplicaţia finală a tehnologiei ADNr pentru tratamentul bolilor. Există două modalităţi prin care vă gândiţi la terapia genică: *(a)* înlocuirea unei gene defecte cu o genă normală sau *(b)* adăugarea unei gene care poate ajuta la combaterea unei boli cum ar fi o infecţie virală sau cancer. În cazul mai mult, înlocuirea unei gene defectuoase, poate fi efectuată o vindecare reală în loc de a trata doar simptomele. De exemplu, în fibroza chistică, o genă defectuoasă a fost identificată în mod clar ca fiind cauza bolii. Este posibil ca înlocuirea genei defecte cu una corectată să producă o vindecare. Posibilităţi similare există tulburări genetice moştenite mai grase, cum ar fi diabetul dependent de insulină, deficienţa hormonului de creştere, hemofilia şi anemia cu celule falciforme.

Capacitatea de a transfera gene în alte organisme are alte aplicaţii importante, inclusiv producţia heterologă de proteine recombinante (discutate mai sus) şi dezvoltarea de modele animale pentru studiul bolilor umane. Un alt domeniu de explorare este introducerea genelor recombinante ca modificatori ai răspunsului biologic, de exemplu, în prevenirea respingerii după transplantul de organe. Dacă genele care codifică complexele majore de histocompatibilitate ale gazdei ar putea fi introduse în celulele transplantate, ţesutul transplantat ar putea fi recunoscut ca „sine". De asemenea, ar putea fi posibilă introducerea de gene pentru substanţe precum factorul de creştere transformator-/? care ar scădea răspunsurile imune locale mediate de celule . O strategie opusă ar putea fi luată în considerare pentru tratamentul cancerului, prin care celulele transplantate ar putea fi utilizate pentru a viza celulele canceroase, crescând răspunsurile imune locale mediate de celule.

Transferul de gene de la un organism sau altul este denumit *transgenic*, iar un animal care a primit o astfel de transgenă este denumit *animal transgenic.* Dacă transgena este încorporată în *celulele germinale* (ovule şi spermatozoizi), aceasta va fi moştenită şi transmisă generaţiilor succesive . Dacă transgena este încorporată în alte celule ale corpului *(celule somatice),* ea va fi exprimată numai atâta timp cât celulele transgenice nou create sunt vii. Prin urmare, dacă o celulă postmitotică diferenţiată terminal primeşte o transgenă, aceasta nu va suferi o diviziune celulară suplimentară, în timp ce dacă o transgenă este creată într-o celulă stem nediferenţiată, produsul va fi exprimat continuu în celule noi.

POSTFAŢĂ

În mod clar, biotehnologia a devenit o parte integrantă a îngrijirii farmaceutice. Farmaciştii trebuie să se simtă confortabil cu biotehnologia şi limbajul acesteia pentru a oferi acest tip de îngrijire pacienţilor lor. Acest capitol a încercat să prezinte o imagine de ansamblu asupra arenelor biotehnologice majore prezente în anul 2003. Domeniul avansează rapid, iar farmacistul trebuie să fie mereu la curent cu literatura de specialitate în domeniul biutehnologiei.

Mulţumiri

Partea acestui capitol includea material din capitolul ediţiei a zecea de John W. Regan. Autorul este recunoscător pentru utilizarea acestui conţinut.

REFERINŢE

1. NCBI. Nt.M. NIH. Bethcsdu. MD 20894. e-mail inro@ncbi.nlni. nih.gov.
2. Benson, DA: Nucl. Acizi Res. 3(XD:I7-2O. 2002.
3. GenBank. NCBI. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank/gcnbanks tats.html.
4. Asociaţia de Cercetare şi Producători Farmaceutică: Noi Medt eines în Biotehnologie Survey. Washington, DC, Cercetare farmaceutică şi Asociaţia producătorilor. 2002.
5. Asociaţia de Cercetare şi Producători Farmaceutici: Noi medicamente în dezvoltare pentru Pediatrie Survey. Washington. DC, Pfurniaceulical Research and Manufacturers Association. 2002.
6. Akinwande. K.. ctuk Hosp. Formal. 28 (91:773-780. 1993
7. Mahoney. CD. Hosp. Pormul. 27 (Suppl 21:2-3. 1992
8. Wordell, CJ: Hosp. Pharm 27(61:521-528. 1992.
9. Seltzer. J. t... ci al.: Hosp. Fonnul. 27 (41:379-392. 1992.
lü. Schneider, PJ: Pharm. Pmcl. Gestionaţi Q. 18 (21:32-36, 199«
11. Huber. Sl.: Am. J. Hosp. Farmacia. 50 (7 Suppl. 31:531-533. 1995
12. Blecker. GC: Am. J. Hosp. Farmacia. 50 (7 Suppl. 31:527-530. IW
13. Hcrtmdul. L T.: Ain. J. Hosp. Farmacia. 46(121:2516-2520. Sunt
14. Dasher. T.: Am. Farmacia. NS35(2):9-10. 1995.
15. Vizirianakis. IS: Eur. J Pharm. Sei. 15(31:243 -250. 2002.
16. Baumgartner, RP: Hosp. Farmacia. 26 (111:939-946. 1991,
17. Rospond. RM. şi Do. T. 1'.: Hosp. Farmacia. 26 (91:823-827. 1991
18. Brodie. DC. şi Smith. NOI: Ani. J. Hosp. Farmacia. 42 (11:81-95 1985.
19. Slavkin. HC Tcchnol. Health Cure 4 (31:249-253. 1996.
20. Slewart, CF. şi Fleming. RA: Sunt J. Hosp. Pharm 46 (IISupfl 21:54-58. 1989.
21. Tami. J. şi Evens, RP: Pharmacotherapy 16 (41:527-536. IW
22. Koeller. JM: Am. J. Hosp. Farmacia. 46 (Suppl. 21:511-515. 1989
23. Wagner, M.: Mod. Healthcare 22(21:24-29. 1992
24. Dana. WJ şi Farthing. K.: Farmacia. Practică. Gestionează. Q. I8 (21:23-'I 1988.
25. Samell. J. P . A.m. J. Health Syst Pharm. 53 (21:139-155. 1996
26. Reid. B.: Nucă. Biotechnol 20 (41:322. 2002.
27. Pinscik. P.: Phurm. Practică. Gestionează. Q. 18 (21:1-12, 1998.
28. Piascik. P.: Am. Farmacia. NS35(6):9-10. 1995.
2. 9. Roth. RAM. Farmacia. NS3 4(41:3l-33, 1994.
30. Taylor. KS: Hosp. Health Network 67(171:36-38. 1993.
31. Wade. DA şi Levy. R A.: Am. Farmacia. NS32<9):33-37.1992
32. Lumisdon. K.: Spitale 65(231:32-35. 1991.
33. Macara. V S.. Gilliland. M.. şi Trussell. RG: Sus. Hosp. Hurt Manage. 10 (41:23-30. 1991.
34. Zilz.. DA: Am. J Hosp. Phurm. 47 (81.1759-1765. 1990,
35. Zurus. SA: Curr. Concepte Hosp Pharm. Gestionează. 11(4)12-1 1989.
36. Schneider. PJ: Farmacia. Practică. Gestionează. Q. 18 (21:32-36. 1998.
37. Munucl.SM: Am. Farmacia. NS34(II):l4-l5. 1994.
38. Gillouzo. A.: Cell Mol. Biol. 47(81:1307-1308. 2001.
39. Sindelar. RD: Drug Top. 137:66-78. 1993.

40 McKinnon. B. Tendințe în beneficiul medicamentelor 9(I2):3O-34, 1997.

41. Lup. B. A: Acolo. Medicamentul Monil. IS(4):402-MM. 1996.

42. Vcmieij. P. și Blok, D.: Pharm. World Sei. 18(3):87-9.3, 1996.

43. Lambert. K.: Curr Opin. Bioteehnol. „(31:347-349. 1997.

44 Grinda«. M.: Curr. Opinează. Bioteehnol. 8(31:370- 37«. 199 7

45. Riimx, DR, cl al.: Formulary 3O(9):52O-53L 1995.

46. MdUniy, „eu". O.: Probleme Sei. Tehnol. h3>:40-56, I9S5.

47. Cuhrmho I*. și colab.: I:ur. J Drug Mclnh Hiamiacokinet. 21 (21:87-91. 1996.

4X. Berthold, W. și Walter. J.: Biological* 22(2):I35-150. 1994.

4'). Roih, R. și Constantine, LM: Ain. Phann. NS35(7):I9-2L 1995.

50 Sanlell. JP: Am. J. Hosp. Phann 5I(2>: 177- 1X7. 1994.

51 Piwck. P.? A.m. Phann. NS33(4).18-19, 1993.

52. Piawck, MM: Am. J. Hosp Phann. 48(10 Suppl. 11): 14-1«. 1992.

53. Piawck, P. și Alexander. S.: Am. Phann. NS35(11):8-9, 1995.

54. Glick. B. R.. și Pasternak, JJ (eds.i: Molecular Biotechnology: Principles and Applications of Recombinant DNA, 2nd cd. Washing Inn. DC. ASM Press, 1998.

55. Franks, F. (cd.): Protein Biotechnology. Totowa. NJ. Humana Press. 1993.

56. Bain.s. W.: Biotechnology Iront A to Z, 2nd cd Oxford, England, : Oxford University Press, 1998.

57. Alberts. B„ Bray, D.. Lewis. J., el al (eds.i*. Molecular Biology of the Cell. 3rd cd* New York. NY. Garland Publishing. 1994,

58. Wolle, S. I..: O introducere în biologia celulară și moleculară. Bel mont, CA, Wadsworth Publishing. 1995.

59. Williams, DA și Lemke, T. L. (eds.i: Foye's Principles of Medici nal Chemistry. 5lh ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins. ML w. 981-1015.

NJ Sindelar, R. D.: Drug Top. Suppl:3-13. 2001.

nl. Câmpuri. S.. Am. Farmacia. NS33;4:28-29. 1993

62 . Roth, R. Am. Farmacia. NS34(4):3I-34, 1997.

63 . Allen. L V.: Am Pharm NS34:3I-33, 1994.

64 4 Găini R.. Umic. S. G.. Sindelar. R„ el al.: Biotech. Rx: Biotechnol ogy in Pharmacy Practice: Science, (' hnic.il Applications, and Phutnuccuttcal Care—Opportunities in Therapy Management. Washing Ton. IX'. American Pharmaceutical Association. 1997.

65 . Zito. S. W (ed.): Pharmaceutical Biotechnology: A Programed Text. Lancaster. PA: 1992, Editura Teehnomie, 1992.

tih. Biotehnologie- Catalog de resurse. Philadelphia: Philadelphia College ot Pharmacy and Science, 1993.

67 Watson. J D., Hopkins, N. H.. Roberts. JW, colab.: Molecular Biol ogy orihcGcnc, 4ihcd. Parcul Menlo. CA, Benjamin Cummings. 1987.

68 Davn. LG. Dibner, M. D.. și Baltcy. JF: Metode de bază tn Biologie moleculară. New York. Elsevier. 1086.

69 Wit-Pung. S. și Rojanaskul, Y. teds r Biophannaceutieal Drug Design and Development. Totowa, NJ, Humana Press. 1999.

1. \usubcl, F. M., Brent, R., ci al.: Current Protocols in Molecular Biol->»gy New York, Greene, Wilcy-Inicrsciencc, 1988.

71. David*. L G. Contextul tehnologiei ADN recombinant. În Pez- zutoj M Johnson. M. E.. și Mariasse. H. R. (eds,). Biotehnologie și Farmacie. New York, Chapman & Hall, 1993, pp. 1-38.

72. Willson, J. D.cl.il: ADN recombinant. a 2-a ed. New York. Scientific American Books, 1992, p. 13-32.

? Greene. JJ și Rao, V B. (eds.i: Recombinant DNA: I'Yinciples .mil Methodologies. New York, Marvel Dekker, 1998.

74. Kreuzer, H. și Massey. A.: ADN recombinant și biotehnologie. Washington, DC, ASM Press. 1996.

75. Nelson. D. L. și Cox. M. M. (eds): Ixhninger: Principles of Bio-dicmbtry. New York. Worth Publishers, 2000, p. 9()5-1119.

76. Deslin, T M. condus.): Manual de biochimie cu corelații clinice . al 3-lea cd. New York. John Wiley & Sons, 1992, pp. 607-766

77. HoKun. H R,. Moran, LA. Ochs. R. S., el al. (eds.): Principles ol BiodKnustry. al 2-lea cd. Râul Upper Saddle. NJ. Prentice-Hull. 1996. pp. 561-692.

78. Crick, FB C.: Symp. Soc. Exp. Biol. 12:128-163, 1958.

79. Wabon. 1 D.: Biologia moleculară a genei. New York, WA Benjamin, 1970.

80. Ionian. E.. Am. J, Hum. Genet. 51:1 - 6, 1992.

81. Vixi, D. și Viel, JG: Bioclieinislry. a 2-a ed. New York, John Wiles *ü* Fiii. 1995, p|> 944-945. '

82. Juhnsm. M E.. und Kahn, M.: În Pezzuto, J. M., Johnson. M. E. și Minasse. H. R. teds.). Biotehnologie și Farmacie. New York, 1993. pp. 369-371

83. Paolclla, P.: Introducere în biologia moleculară. Boston. WCB McGraw-Hill. 1988, p. 176. '

84. Davis, L G.: În Pezzuto, JM, Johnson. ML și Manase. HR (eds). Biotehnologie și Farmacie. New York , 1993 , pp. 10-11.

85. RojunaskuL Y.. și Dokka, S.: tn Wu-Pong. S., ;md Rojanaschool, Y. leds.). Proiectare și dezvoltare de medicamente biofarmaceutice. Totowa, NJ. Humana Press. 1999. p. 101-1 39 40.

86. Paolclla. P: Inmxlucnon io Molecular Biologv. Boston, WCB McGniw-Hitl, 1988, pp 177-178 '

87. Rojanoskul, Y.. Dokka, S.: În Wu-Pong, S., Rojanoskul, Y (eds.i. Biophannaceutieal Drug Design and Development. Totowa. NJ, Hu mana Press, 1999. pp. 38-39.

88. Green, ED și Olson. MV- Proc. Nul. Acad. Sei. S.U.A. 87: 1213–1217. 1990.

89. Kadir, F.: Producția de compuși biotehnologici - Cultivare și procesare în aval. In Cminrnelin. DJA și Sinddur. RD (eds.). I^annaceulic.il Biotehnologie: An Intnxhietion lor Pharma cists und Pharmaceutical Scientists. Amsterdam. Țările de Jos: Harwixxl Academic Publishers, 1997, pp. 53-70

90. Riordan. J R. cl al.: Science 245-.1066-107.3. 1989.

91. Rommens, JM, el al.: Science 245 1059 1065, 1989.

92. HchJcbrand, G. L, el al.. În Pezzuto. JM. Johnson, M. E„ și Manasse. HR (eds.). Biotechnology and Pharmacy. New York. 1993. pp. 198 199. "

93. Rojanaskul, Y.. și Dokka. S. În Wu-Pong, S. și Rojanaskul. Y (eds.). Proiectare și dezvoltare de medicamente biofuncționale . Totowa. NJ. Humana Press. 1999, pp. 43-45.

94. Katz. ED. și Dong, MW: Rm Techniques 8:628-632, 1990.

95. Kadir, F: Producția de compuși biotehnologici - Cultivare și procesare în aval Jn Ctommehn. D. *1* A., și Sindelar. R. D (eds.). Pharmaceutical Biotechnology: An Imnxluelion for Pharma cists and Pharmaceutical Scientists, Amsterdam, Olanda, Harwood Academic Publishers, 1997, pp. 61-65.

96. Burgess, DJ: În Pezzuto. JM. Johnson. EU. și Manasse. HR (eds.). Biotehnologie și Farmacie. New York. 1993. p. 118-122,

97. Dillman. R O.: Anticorp Immunwonj. Radiopharm. 1990:1-15.

98. Wciiendurft'. M..et al.: Proc Nall. Acad. Set. SUA 86:3787 - 3791, 1989.

99. Burgess, DJ In Pezzuto, JM,. Johnson, M. I:. și Manasse. HR (eds.). Biotehnologie și Farmacie. New York. 1993. p. 124-143.

l0Ü. Fapte și comparații. St. Louis, MO. Mofturi și comparații, 2000, p. 287-290.

101. Formularul spitalului american - Informații despre medicamente de serviciu. 1989. Be thesda, MD. ASHP. 1989, p. 2714-2728.

102. Beals. JM și Kovach. PM: În Cnunmclin, DJA și Sindelar, RD (eds.). Biotehnologie farmaceutică: o introducere a furmucizei și a oamenilor de știință farmaceutic. Amsterdam. Olanda, Harwixxl Academic Publishers, 1997, p. 220.

103. . Riley, T. N. anil DeRuilcr. J. CS Pharmacist 25(10) 56-64, 2000.

104. Fapte și comparații. St. Louis. MO, Momente și comparații. 2000, p. 313-314.

105. Mofturi și comparații. Da, Louis. MO. Mofturi și comparații. 2000, p. 344-346.

106. Marian, M.. În Cronunelin, DJA, and Sindelar, RD leds j. Biotehnologie farmaceutică: o interacțiune pentru farmaciști și oameni de știință farmaceutic. Amsterdam, Tile Olanda, Harwixxl Aca demic Publishers, 1997, pp 241-253

107. Momente și comparații St. Louis, MO. Fadsand Comparisons, 2(XM), pp. 247-250.

108. Sam T, DeBoer W.: Hormonul de stimulare a foliculului. În Cronunelin, DJ A . și Sindelar. RD (cds.j. Pharmaceutical Biotechnology: An Introduction lor Pharmacists und Pharmaceutical Scientists. Am sterdam. Ilie Netherlands, Harwixxl Academic Publishers. 1997, pp. 315-320.

109. Buckland, PR. el al.. Biochein. J. 235:879-882. 1986.

110. și Producători Phaimaceuiieal ; Biotehn ogie Medicamente tn Dezvoltare. PhRM A 2(XI2 Anual Survey. Washington DC, Pharmaceutical Research and Manufacturers Association. 2002.

111. Graber. SE, und Krantz, SB: Annu. Rev. Med. 29'51-66, 1978.

112. Egrie, JC. Strickland, 1. W Lane J., și colab.: Immunobiology 72:213-224 ;

113. Eschenbach. JW. et al.: Un intern. Med. 111:992-HXX),

114. Zscbo. KM Cohen, AM, și colab.: Immunobiology 72:175-184, 1986.

115. Souza. LM, Bixme. T. (*., și colab. Science 232:61-65, 1986).

116. Heil. G.. Hoelzer. D.. ul.; Sânge W.47I0-47IH. 1997.

117. Metcalf. D.: Blood 67(2):257-267. 1986.

118. Vadhan-Raj, S.. Keating. M the ul.: N. Engl. J. Med. 317:1545–1552. 1987.

119. Fapte și comparații. Si. Louis. MO. Fapte și comparații. 2000. pp, 192-194.

120. Grabcnsicin. JD condus.): Imunofacte: vaccinuri și medicamente imunologice. St. Louis Louis. MO. Fapte și comparații. 2002. p. 101-1 695-704,

121. Pcgasys. Roche Pharmaceuticals Company Stat/Gram. Nutley, NJ. Hoffman-LaRoche. 2003.

122. Grabcnstein. JD (cd.): Imunofacte: vaccinuri și medicamente imunologice. St. Louis. MO. Fapte și comparații. 2002, p. 705-7)7.

123. Grabcnstein. JD (ed.); Immunofucts: vaccinuri și medicamente imunologice, St. Louis. MO. Fapte și comparații. 2002. pp. 737-740 și referințele din acestea.

124. Grabcnstein. JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs. St Louis, MO. Fapte și comparații, 2002. pp. 741-745 și referințele din acestea.

125. Grabcnsicin. JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs. Si. Louis. MO. Fapte și comparații. 2002, pp. 746-752 și referințele din acestea.

126. Grabcnsicin. JD (cd.); Imunofacte: vaccinuri și medicamente imunologice, St. Louis. MO. Fapte și comparații. 2002. pp. 756-764 și referințele din acestea.

127. Grabcnstein. JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs. Si. Louis. MO. Fapte și comparații, 2002. pp. 765-770 și referințele din acestea.

128. Grabenslein. JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs. St. Louis. MO. Fapte și comparații. 2002. pp. 771-775 și referințele din acestea.

129. Grabcnstein, JD (ed.): Imunofacte: vaccinuri şi medicamente imunologice. Si. Louis. MO. Fapte şi comparaţii. 2002, pp. 776-787 şi referinţele din acestea.
130. Grabcnstein. JD (ed.): Immunofacts; Vaccinuri şi medicamente imunologice. St. Louis. MO. Fapte şi comparaţii. 2002. pp. 788-794 şi referinţele din acestea.
131. Grabcnstein. JD (cd.): Imunofacte: vaccinuri şi medicamente imunologice. Si. Louis. MO. Fapte şi comparaţii, 2002. pp. 795-802 şi referinţe (aici.
132. Murray. KM. şi Dahl. SL: Ann. Pharmacoiher. 31(11): 1335-1338, 1997.
133. Wcinblatt. M.. el al.: Artrita Rheum. 40(Supliment):Sl26. 1997.
134. Moreland. LW. et la: N. Engl. J. Med. 3 37:141-147. 1997.
135. VcrstTdatc. M.. Linii. H.. şi Cullen. D.: Droguri 5<Xb:29-42. 1995.
136. Fapte şi comparaţii, Si. MO, Combustibili şi comparaţii. 2000, p. 183-189.
137. Tun. CP Gibson. CM. el al.: Circulation 98:2805-2814. 1998.
138. Fapte şi comparaţii. Da Louis. MO. Fapte şi comparaţii, 2000, p. 19.3.
139. Shapiro. AD. Ragni. MV. Lusher. JM. et al.: Tromb. Haemost 75(l):30-35. 1996.
140. Combustibili şi comparaţii. St. Louis, MO. Fapte şi comparaţii. 2000. p. 195.
141. Bernard, GR. el al.: N. Engl. J. Med. 344:699-709. 2001.
14. 2. Fabrizio, M.: J. Am. Exira Corporal Tech. 331:117-125. 2001.
143. Fapte şi comparaţii. Si. Louis, MO. Fapte şi comparaţii. 2000. p. 679-680.
144. Fapte şi comparaţii. St. Louis. MO. Fapte şi comparaţii. 2000, p. 355.
145. Fapte şi comparaţii. St. Louis. MO. Fapte şi comparaţii. 2000. p. 1529-1531.
146. Fapte şi comparaţii. Si. l~ouis. MO. Fapte şi comparaţii. 2000. p. 1505-1508.
147. Reichmann. L.. şi colab.; Nature 332:323-327. 1983.
148. Cobbold. S. P şi Waldmann. H. Nature 334:460-462. 1984.
149. Adair. JR. el al.. În Crommelin. DJA, şi Sindelar. RD (eds.). Biotehnologie farmaceutică: o introducere pentru farmacişti şi oameni de ştiinţă farmaceutic. Amsterdam. Olanda. Editura Academică Harwood. 1997. p. 279-287.
150. CoifFicr. B.. cl al.: N. Engl. J. Med. 346(4):280-282. 2002.
151. Maloney. DG. el al.: Blood 90:2188-2195. 1997.
152. Grabcnstein. JD (ed.): Immunofacts: Vaccins and Immunologic Drugs, St. Louis. MO. Fapte şi comparaţii, 2(M)2. pp. 406-413 şi referinţe (aici
15 3. Voliotis. D.. cl ul.: Ann. Oncol. 11(4):95- 100. 2000.
154. Grabcnsicin. JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs. St. Louis. MO. Fapte şi comparaţii. 2002. pp. 4)4-422 şi referinţele din acesta.
155. McConnell. H.: Blood 100:768-773. 2002.
156. Billuud. EM: Therapie 55 (0:177-183. 2000.
15 7. Ponlicclli. C.. şi colab.; Medicamente l(l):55-60. 1999.
158. Kirkmun. RL: Transplant. Prnc. 3l(l-2):l234-l235. 1999.
159. Vincenti. F.: N. Engl. J. Med. 338:161-165. 1998.
160. Oberholzer. J. şi colab.: Transplant. Ini. l4(2):l69-l7l. 2000.
161. Chan. GLC. Gruber. SA, ş.a.: Crit. Care Clin. 6:841-892. 1990.
162. Cârlige. MA. Wade. CS. şi Milliken. WJ: Htarmucolhurupv 11:26-37. 1991.
163. Todd. PA, şi Brogden. RN: Drugs 37:871-899. 1989.
164. Topol. EJ şi Scmiys. PW: Circulation 98:1802-1820. 1998.
165. Grabcnstein. JD (cd.): Immunofacts: Vaccines and Immunologie Drugs. St. Louis. MO. Fapte şi comparaţii. 2002. pp. 455-462 şi referinţele din acestea.
166. Gclmon. K.. Arnold. A., cl al.: Proc. A.m. Soc. Clin. Oncol. 20(69ai Abstr. 271. 2001.
167. Stamon, DJ. Leyland-Jones, B., şi colab.: N. Engl. J. Med. 344(1 h 783-792. 2000.
168. Grabcnstein, JD (cd.): Immunofucts: Vaccines and Immunologic Drugs. Si. Louis. MO, Fapte şi comparaţii. 2002. pp. 473-482 şi referinţele din acestea.
169. Hanauer, SB: N. Engl. J. Med. 334:841, 1996.
170. Bogurd. WC. Jr., el al.: Semin. Nucl. Med. l9(3):2O2-22O. 1989
171. Kassis. AI: J. Nucl. Med. 32(9):1751-l753. 1991.
172. Reilly. RM: Clin. Pharmacol. Apoi KM5):359-375. 1991.
173. Reilly, RM.c(al.; Clin. Pharmncokinct. 28:126-142. 1995.
174. Grabcnstein. JD (cd.): Immunofacts: Vaccines und Immunology Drugs. St. Uwk MO. Fapte şi însoţitori. 2002, p. 535-54? şi referinţe din acesta.
175. Grabenslein. JD (cd.): Immunofacis: Vaccins and Immunology Drugs. St. Louis. MO. Fapte şi comparaţii. 2002. pp. 544-554 şi referinţele din acestea.
176. Qualtrocchi. E„ und Hove. I. US Pharm. 23(4):54-63. 1998.
17 7. Rios, M.: Pharm. Teh. 25(l):34-40. 2000.
178. Ramsey. G.: Nat. Biotehnologie. 16:40-44. 1998.
179. Khun. J., el ul.: Bioehim. Biophys. Acta 1423:17-28. 1999.
180. Persidis, A.: Nat. Biotehnologie. 16:393-394. 1998.
181. Borman, S.: Chcm. ing. Stiri 78:31-37. 2000.
182. Lau. KF şi Sakul. H.: Ann. Rep. Med. Chim. 36:261 -269,2IH.0.

CAPITOLUL 7

Imunobiologice

OHN M BEALE, JR.

Ik sistemul imunitar constituie apărarea organismului împotriva agenților infami. Protejează gazda prin identificarea și eliminarea sau neutralizarea agenților care sunt recunoscuți ca non-sine. Întreaga gamă de răspunsuri imunologice afectează în mod esențial fiecare organ, țesut și celulă a corpului. Imun re- .yis* includ, in pan. producție de anticorpi (Ab), alergie, ntlammalion. fagocitoza, citotoxicitatea, transplantul și respingerea wr și numeroasele semnale care reglează aceste răspunsuri. [1] Cel mai elementar, sistemul imunitar uman .a fi descris în termeni de celule care îl compun. Fiecare aspect al sistemului imunitar, indiferent dacă este înnăscut și adaptativ și specific nonspelitor, este controlat de un set de celule speciale. Astfel, această discuție despre unele dintre elementele fundamentale ale imunologiei începe cu celulele sistemului imunitar.

CELULELE SISTEMULUI IMUN

Toate celulele imune derivă din celule stem *pluripotente* din măduva Mx. Acestea sunt celule care se pot diferenția în orice tip de celule nlicr, având în vedere tipul potrivit de stimul (Schema 7-li O varietate de moduri de diferențiere dincolo de stem, toate dau naștere la tipuri celulare unice, fiecare cu un Mion specific în sistemul imunitar. Prima etapă de diferențiere dă naștere la două tipuri intermediare de celule stem și creează o ramificare a celulelor mieloide și liniale). celule limfoide (linia limfoidă- •irei. Purtarea descendenței duce în continuare la ramificare suplimentară . Celulele mieloide se diferențiază în eritrocite și trombocite și, de asemenea, monocite și granulocite. Celula limfoidă se diferențiază în celule B și celule T, celulele care se află în centrul imunității adaptive. factorii de celule stem și interleukinele acestea controlează proliferarea, diferențierea și maturarea celulelor.

Antigeni majori de histocompatibilitate – Sinele versus Non-sine

Dezvoltarea majorității răspunsurilor imune depinde de recunoașterea a ceea ce este *sinele* și a ceea ce *nu este sinele.* Această determinare trebuie să fie clară și trebuie făcută într-un mod foarte general. Această recunoaștere este realizată prin expresia m markeri de suprafață specializați pe celulele umane. Grupul major de markeri implicați în această recunoaștere constă din •proteine urtace. Acestea sunt denumite *complexul major de histocompatibilitate* [1] (MHC) sau *anti-histocompatibilitate majoră* . Proteinele exprimate pe suprafața celulelor sunt MHC de clasa I și MHC de clasa II. Ambele clase sunt foarte polimorfe și x> sunt foarte specifice fiecărui individ. Clasa I

MHC-urile pot fi găsite pe aproape toate celulele nucleate din corpul uman, în timp ce moleculele MHC de clasa II sunt asociate doar cu limfocitele B și macrofagele. MHC-urile de clasa I sunt markeri care sunt recunoscuți de celulele ucigașe naturale și de limfocitele T citotoxice. Când un MHC de clasă I este presat împreună cu antigeni virali pe celulele infectate cu virus, celulele țintă citotoxice sunt semnalate. Moleculele MHC de clasa II sunt markeri care indică faptul că există o stare imunitară cooperantă între celulele imunocompetente, cum ar fi între o celulă prezentatoare de antigen și o celulă T-helper în timpul inducerii formării Ab.

Granulocitele [4]

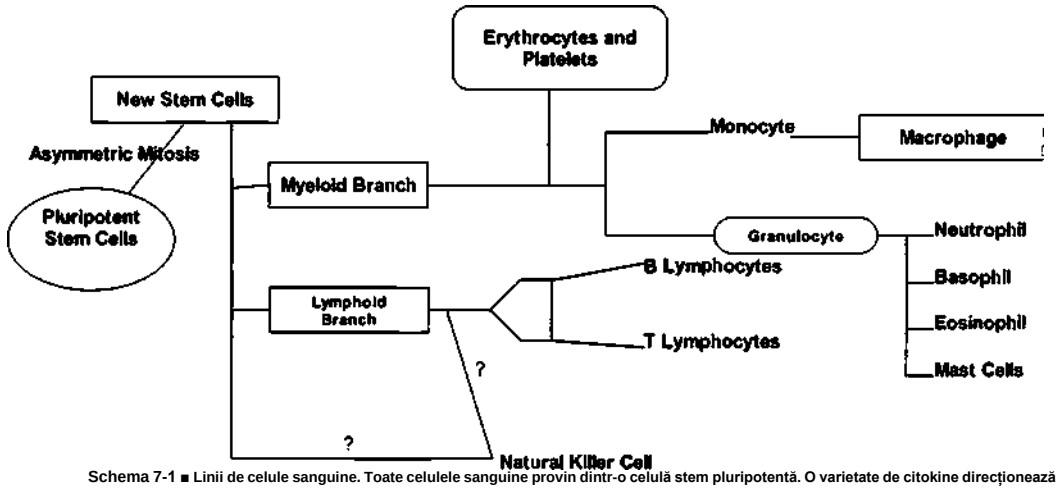
Dacă se vede un granulocit la microscop, se pot observa granule intracitoplasmatice dense. Granulele conțin mediatori inflamatori și enzime digestive care distrug agenții patogeni invadatori, controlează rata și calea de migrare a celulelor chemotactice și provoacă dilatarea vaselor de sânge la locul infectat. Fluxul sanguin crescut asigură că un aport amplu de granulocite și agenți inflamatori ajunge la locul infecției. Există o familie de celule granulocitare, fiecare membru având propria sa funcție specializată. La examinarea microscopică, unele granulocite sunt văzute ca fiind multinucleare, iar unele mononucleare. Configurația regiunii nucleare și comportamentul de colorare oferă modalități de clasificare a granulocitelor. Grupul este discutat mai jos.

Neutrofile*

Neutrofilele sunt principala apărare înnăscută împotriva bacteriilor patogene. Ele reprezintă cea mai mare parte (50 până la 75%) din fracția de leucocite din sânge. Microscopic, neutrofilele au nuclee multilobate. Ei răspund la factorii de motilitate chimică, cum ar fi mediatorii complementului eliberați din țesuturile infectate sau în flăcări și migrează către un loc de infecție prin procesul de chemotaxie. Acolo, ei recunosc, aderă și fagocitază microbii invadatori.

Fagocite

Procesul fagocitar este inițiat prin contactul și aderența unei celule invadatoare cu o membrană a celulei fagocitare. Adeziunea declanșează un proces prin care celula fagocitară extruda pseudopodii care înconjoară microbul care aderă. Pe măsură ce acest proces progresează, microbul este de fapt înconjurat de membrana celulelor fagocite. Apoi, invaginarea membranei înghite complet particula, iar membrana este redimensionată, cu particula încapsulată într-un corp vacuolar intracelular numit *fagozom.* Lizozomii din citoplasmă apoi fuzionează cu fagozomul pentru a forma *fagolyzo-*



Schema 7-1 ■ Linii de celule sanguine. Toate celulele sanguine provin dintr-o celulă stem pluripotentă. O varietate de citokine direcționează celulele în populațiile lor specifice

unii. **Compușii antimicrobieni din fagozomi și lizozomi ucid agentul patogen înghițit și scindează enzimatic rămășițele acestuia în bucăți mai mici.**

Eozinofilele [5]

Eozinofilele sunt granulocite care pot funcționa ca fagocite . dar mult mai puțin eficient decât pot neutrofilele. Sunt prezente ca 2 până la 4% din leucocitele din sânge. Numele lor derivă din reacția intensă de colorare a granulelor lor intracelulare cu cosinul colorant. Granulele de eozinofile conțin mediatori inflamatori, cum ar fi histamina și leucotrienele, așa că are sens ca aceste celule să fie asociate cu răspunsul alergic. Indicii despre funcțiile eozinofilelor provin din comportamentul lor în anumite liste de boli. Numărul de eozinofile este crescut peste normal în țesuturi în multe boli diferite, dar sunt recunoscute în primul rând pentru rolul lor de diagnostic în infecțiile parazitare și în alergii. Ofilii de eozină au un mod unic de acțiune care conferă importanța lor extremă. Spre deosebire de neutrofile, eozinofilele nu trebuie să fagociteze un parazit pentru a-l ucide. Într-adevăr, unii paraziți sunt prea mari pentru a permite fagocitoza. Eozinofilele pot înconjura fizic un parazit mare, formând un înveliș celular în jurul invadatorului. Granulele de eozinofile eliberează substanțe oxidative capabile să distrugă chiar și paraziții mari, multicelulari. Prin urmare, chiar și atunci când fagocitoza eșuează, există un mecanism pentru a distruge paraziții mari.

Mastocitele și bazofilele

Mastocitele și bazofilele eliberează, de asemenea, agenții inflamatori - asociați în mod obișnuit cu alergia. Mastocitele sunt predominante în special în piele, plămâni și mucoasa nazală: granulele lor conțin histamina. Bazofilele, prezente la doar 0,2% din fracția leucocitară din sânge, conțin și granule de histamină, dar bazofilele găsite circulând în sânge și nu izolate în țesutul conjunctiv. Atât mastocitele, cât și bazofilele au imunoglobulină E de mare afinitate receptori (IgE). Complexele de molecule de antigen cu receptori IgE de pe suprafața celulei conduc la reticulare a IgE și la distorsiunea membranei celulare. Distorsiunea determină degranularea mastocitelor, eliberând mediatori ai răspunsului alergic. Din cauza asocierii sale cu hipersensibilitatea. IgE a fost numită „reagin" în literatura despre alergii. Diagnoza nostic. Nivelurile de IgE sunt crescute în alergie, lupm eritematos sistemic și artrita reumatoidă. Cromolyn sodium este un medicament care previne dcgranularea mastocitelor și astfel blochează răspunsul alergic. Cromolyn este utilizat în astm.

Macrofage și monocite*' [5]

Macrofagele și monocitele sunt celule mononucleare care sunt capabile de fagocitoză. Pe lângă capacitățile lor fagocitare. ele biosintetizează și eliberează factori solubili (complement, monokine) care guvernează răspunsul imun dobândit. Timpul de înjumătățire al monocitelor din fluxul sanguin este de aproximativ IO ore, timp în care migrează în țesuturi și se diferențiază în macrofage. Un macrofag este un monocit diferențiat terminal. Macrofagele posedă o adevărată distribuție anatomică deoarece se dezvoltă în țesuturi pentru a avea funcții specializate. Macrofage speciale se găsesc în țesuturi precum ficatul, plămânii, splina, tractul gastrointestinal (GI), nixiele limfatice și creierul. Acești macrofagi specifici sunt denumiți fie *histiocite* (termen generic), fie prin anumite denumiri specializate *(celule Kupffer* în ficat, *celule Langerhani* în piele, *macrofage alveolare* în plămâni) (Tabelul 7-1). Întreaga rețea de macrofage se numește *sistem reticuloendotelial.* Alte macrofage există libere în țesuturi, unde îndeplinesc mai multe funcții nespecifice. Abilitatea macrofagelor este mai lent decât neutrofilele, dar au un spectru mult mai larg . S-a estimat că - macrofagele produc mai mult de I(X) solubil în substanțe inflamatorii. Aceste substanțe reprezintă abilitățile prolifice ale macrofagelor de a - direcționa. modulează, stimulează și întârzie răspunsul imun

Macrofagele posedă o funcție foarte specializată; ei

TABLE 7-1 Reticuloendothelial System

Tissue	Cell
Liver	Kupffer cells
Lung	Alveolar macrophages (dust cells)
Peritoneum	Peritoneal macrophages
Spleen	Dendritic cells
Skin	Langerhans cells
Bruin	Microglial cells

acţionează ca *celule prezentatoare de antigen* (APC) (Fig. 7-1). APC-urile sunt responsabile pentru preprocesarea antigenelor, amplificarea numărului de unităţi determinante antigenice şi prezentarea acestor structuri determinante la celulele de programare ale sistemului imunitar. APC-urile internalizează un organism sau o paniculă şi o digeră în fragmente mici încă recunoscute ca antigen. Fragmentele sunt conjugate cu molecule ale complexului major de histocompatibilitate 2 (MHC-fl). Aceste complexe sunt responsabile pentru recunoaşterea celulelor de sine sau non-sine şi demonstrează că celulele procesate nu sunt sine. MHC-urile direcţionează, de asemenea, legarea determinantului antigenic cu celulele imunoreactive. Odată ce se formează complexul antigen-MHC-FI, acesta suferă transcitoză la suprafaţa celulelor macrofagelor, unde limfocitele B şi celulele T ajutătoare recunosc antigenul.

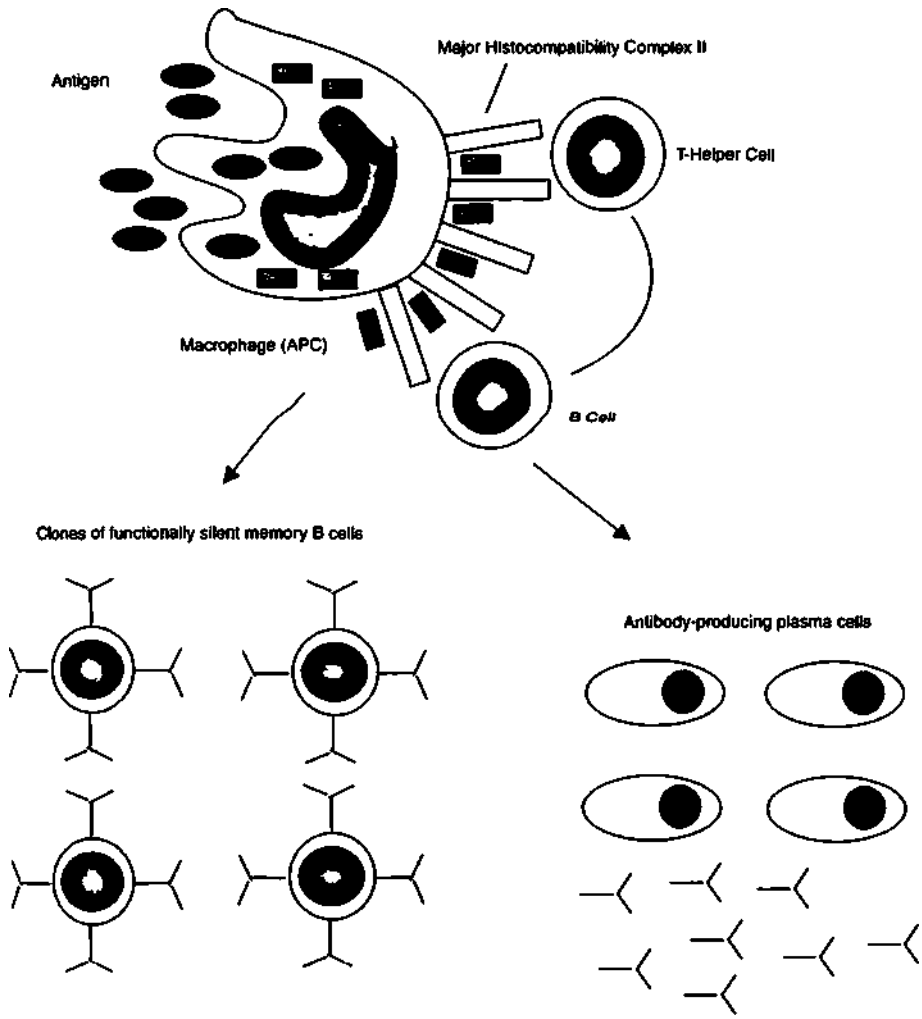


Figura 7-1 ■ Captarea şi prezentarea antigenului de către un macrofag conduc la clone de celule plasmatice producătoare de Ab şi celule B de memorie.

gen prin receptorii de suprafață B și de celule T. Este acest pas care transferă informații despre specificitate și memorie de la determinant în sistemul imunitar prin modularea diferențierii B-ccll. Sub influența reglatoare a celulelor T helper. Celulele B sunt stimulate să se diferențieze în celule plasmatice care produc Ab. Celulele T helper accelerează și întârzie procesele necesare. Astfel, spre deosebire de granulocite . care au doar funcții distructive, monocitele și macrofagele reglează și programează răspunsul imun.

Celulele limfoide Une: celulele B și T [2]

Linia de celule limfoide se diferențiază în două tipuri de litnfocite. limfocitele B și limfocitele T. Aceste celule constituie doar aproximativ 20 până la 45% din leucocitele din sânge. Sunt celule mici, doar puțin mai mari decât un eritrocit, dar celulele B și T pot fi identificate microscopic prin nuclee mari care ocupă cea mai mare parte a volumului citoplasmatic. Nucleii sunt mari pentru a conține suficient ADN pentru a permite celulelor T și B să biosintetizeze cantități masive de proteine necesare pentru a-și îndeplini funcțiile imune. Limfocitele T sunt implicate în imunitatea mediată celular. Limfocitele B se deosebesc în plasmocite producătoare de Ab. Limfocitele B exprimă anticorpi pe suprafața lor care leagă antigenele. Limfocitele T - exprimă pe suprafețele lor receptori specializați pentru celulele T care leagă complexul major de histocompatibilitate I (MHC-I) și 2 (MHC-2) complexați cu fragmente de peptide antigenice.

IMUNITATE

Imunitatea la oameni poate fi conceptualizată în mai multe moduri diferite. Dacă sunt luate în considerare doar tipul și specificitatea răspunsului imun, se folosesc ideile imunității *imitate* și *dobândite* . Dacă sunt luate în considerare doar componentele care sunt implicate în răspunsul imun, procesele pot fi împărțite în imunitatea *hutorală* și *celulară* . Dacă se ține cont de localizarea răspunsului imun, constatăm că sistemul imunitar constă din imunitatea *seroasă* (în ser) și imunitatea *mucoasei* (pe suprafețele epiteliului mucoasei).

Imunitatea înnăscută

Imunitatea înnăscută este cea mai de bază formă de imunitate și include sistemele imunitare care sunt prezente la om de la naștere. Trebuie făcută o distincție clară între imunitatea înnăscută și imunitatea dobândită (adaptativă), care se dezvoltă după naștere și apoi numai după o provocare antigenică (Tabelul 7-2). Imunitatea înnăscută este prima linie de apărare împotriva

TABELUL 7-2 Caracteristicile imunității înnăscute versus dobândite

Imunitatea înnăscută	Imunitatea dobândită
Prezent de la naștere	Se dezvoltă mai târziu
Rapid	Lent
Nespecific Fără memorie	Specific Memorie

invazia microbilor și poate fi caracterizată ca răspuns rapid, nespecific și lipsit de memorie a provocării . Imunitatea dobândită se dezvoltă printr-un sistem complex de reacții care sunt declanșate de invazia cu un agent infecțios. Este lent ca răspuns la o infecție, este *foarte specific* și are memorie de infecții anterioare. Memoria, sau răspunsul anamnestic, este responsabil pentru dezvoltarea extrem de rapidă a răspunsului imun cu provocările ulterioare și este un semn distinctiv al imunității dobândite.

Există trei componente separate ale imunității înnăscute care lucrează în comun pentru a oferi întregul răspuns. Există bariere fizice, bariere celulare și factori solubili. Barierele fizice includ cel mai mare și cel mai expus organ al corpului (pielea), mucoasa și mucusul asociat. Stratul keratinizat de proteine și lipide din stratul cornului pielii protejează fizic împotriva unei varietăți de atacuri de mediu, biologice și chimice. Protecția oferită de suprafețele mucoasei, cum ar fi cele găsite în gât, gură, nas și tractul Gl, se datorează unui epiteliu de suprafață. Epiteliul este format din straturi simple sau multiple de celule epiteliale cu joncțiuni strânse între ele. Acest tip de structură oferă o barieră fizică impermeabilă la microorganisme. De cele mai multe ori, epiteliul este protejat în continuare de secreția de mucus, cum ar fi din celulele caliciforme din mucoasa Gl. Mucusul este un strat vâscos« format din glicopeptidă și o glicoproteină acidă numită mucină. Mucusul poate împiedica pătrunderea celulelor microbiene în epiteliu, scăzând semnificativ posibilitatea de infecție pe calea mucoasei. Alte componente ale barierelor fizice ale imunității înnăscute sunt lacrimile (care conțin lizozimă). pH-ul acid al stomacului, pH-ul scăzut și gripa urinei și cilii din plămâni care arde constant în sus pentru a îndepărta particulele inspirate și microbii.

Două componente ale răspunsului imun înnăscut celular au fost deja discutate, granulocitele din macrofagele din sânge și țesutul. Când apare o infecție în țesuturi, factorii chemotactici eliberați la locul migrează în jos pe gradientul de concentrare eon în zona înconjurătoare. Aceste agen:' fac paturile capilare poroase. Neutrofilele urmează gradientul de concentrație de-a lungul endoteliului până la locul infecției . Există trei tipuri de factori chemotactici: ui formilmetionil (f-Mct) peptide eliberate din inu! bacterii, *(b)* leucotriene secretate de fagocite, ar: *(c)* fragmente de peptide eliberate din proteinele conipletnetr activate, cum ar fi C $_{Ja}$ și Cj». Neutrofilele și macrofagele înghit și distrug microorganismele prin fagocitoză. Celulele fagocitare călugărițe sunt, de asemenea, implicate în sistemul imunitar înnăscut," sponse. oferind factori chimici solubili care îl sporesc. răspunsul înnăscut.

Factorii solubili ai imunității înnăscute includ (a)bactericid.' factori, *(h)* complement și *(c)* interferon. O bacterie! factorul (Tabelul 7-3) este un agent care ucide bacteriile. Peift? cel mai fundamental factor bactericid este acidul din stomac. Secretat de celulele caliciforme din mucoasa epitelială a mucoasei, acidul din stomac este responsabil pentru eliminarea m-.i a microbilor care sunt consumați pe cale orală. Fagocitele > ^{r} hepatocitele produc ceilalți factori bactericid. MM> acestea sunt îndreptate spre fagozom, unde pred! ested. celule bacteriene încapsulate fagocitar iseneli« Factorii antimicrobieni ucid microbul imobilizat*

Există două tipuri de factori antimicrobieni, aceia

TABELUL 7-3 Factori bactericide

Factor	Formare	Site of Action
Ioni de oxigen și radicali Hidrolegi acide	Indus Preformat	fagozomii Lizozomi
Proteine chin'nice	Preformat	Phagos< unes
IkkHMn<	Preformat	Fagozomi sau extracelulari
Lactoferină	Prlormed	I^ngosomcs

sunt preformate în interiorul fagocitului și unul care este *indus* ca răspuns la procesul fagocitar. Cel mai important dintre mecanismele antimicrobiene este explozia respiratorie, care generează radicali de oxigen - superoxid, radicali hidroxil și peroxid de hidrogen. Explozia respiratorie este singurul mecanism indus. Toate speciile de oxigen activ sunt extrem de distructive atât pentru celulele bacteriene, cât și pentru celulele gazdă, deci nu sunt produse până când sunt necesare. Defensinele sunt peptide bactericide bogate în arginină sau cisteină care prezintă un spectru extrem de larg de

activitate antimicrobiană. Defensinele vor ucide bacteriile (Gram pozitive și Gram negative). ciuperci și chiar unele viruși. Mecanismul de acțiune al defensinelor este necunoscut, dar din moment ce peptidele sunt foarte încărcate într-un sens opus membranelor celulare bacteriene, s-ar putea produce o interacțiune electrostatică, de perturbare a membranei. Bacteriile au o cerință absolută de fier și, pentru a concura cu gazda pentru acest element, ele secretă factori siderofori de mare afinitate care captează fierul din depozitele gazdei. Lactoferina este o substanță produsă de gazdă care leagă fierul mai strâns decât chelatorul bacterian, împiedicând accesul organismului invadator la un nutrient critic Lizozima este o componentă importantă a sistemului antimicnibian. Această enzimă hidrolizează | Legături l-4|-glicozidice, ca în peptidoglicanul pereților celulelor bacteriene. Lizozima este prezentă în aproape toate fluidele corporale, inclusiv în lacrimi și în saliva.

Hepatocitele produc o serie de *proteine de fază acută* (Tabelul 7-4) care sunt eliberate în ser în timpul inflamației sau infecției. Aceste proteine nu acționează direct asupra bacteriilor , dar măresc activitatea bactericidă a altor factori antimicrobieni.

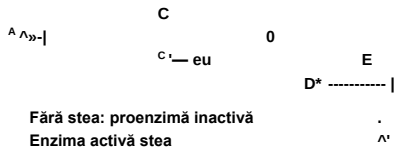
COMPLEMENTUL [5]

Complementul este un sistem de cel puțin 20 de proteine și cofactori separați care circulă continuu în fluxul sanguin.

TABELUL 7-4 Factori de fază acută

Factorul de fază acută	Funcție/Activitate
proteina Giuaivc	Chemotaxia și intensificarea fagocitozei
urAotittypMn	Inhibarea proteazelor
factori Împhwnl	Controlul codului greșit al complementului
Fihnno^cn	coagularea BI<XK1

Actele complementare ucid celulele bacteriene care sunt ratate de neutrofile și macrofage. Există de fapt două căi separate ale complementului. Unul. calea *clasică,* operează în răspunsul imun adaptativ sau dobândit. Calea clasică are o cerință absolută pentru un complex Ab-anligen ca declanșator. Celălalt, calea *alternativă* . nu necesită Ab sau antigen pentru a inița și este operativ în imunitatea înnăscută. Ambele căi funcționează într-un mod în cascadă ușor reglementat. Pnrteinele circulă în mod normal ca proenzime inactive. Când căile sunt activate, produsul fiecărei etape activează pasul următor.



CALEA ALTERNATIVĂ

Pe calea alternativă. C3 este peptida inițială (Fig.7-2). În ser. C3 este oarecum instabil (este sensibil la proteaze) și se descompune spontan într-un fragment C3b mare, activ și un fragment C3a mai mic, inactiv catalitic . C3b devine acum legat la o suprafață și are două sorti. Putem defini două tipuri de suprafețe. Unul. suprafața neactivatoare este o suprafață care conține acid sialic sau alte polizaharide acide. Cealaltă, o suprafață de activare, nu conține niciuna dintre polizaharidele acide sau acid sialic. Acest tip se conformează unei suprafețe celulare bacteriene. În circumstanțe normale . C.3h se va îndrepta către o suprafață de activare a leului. La legare, fragmentul C3b devine asociat cu factorul H. a/3-globulina care se asociază cu un lanț <t pe C3b. Acidul sialic crește de 100 de ori afinitatea pentru factorul H. Factorul H modifică forma C3b în așa fel încât devine susceptibil de a fi atacat de factorul I. o serin esterază care scindează lanțul *a* al C3b. producând iC inactiv.3b. Atacul de către o altă protează produce un fragment denumit C3c. În această cale, factorul H accelerează dezintegrarea C3b. Când factorii H și eu lucrăm împreună, ei distrug C.3b la fel de repede cum este produs și închid calea.

Dacă C3b se leagă de o suprafață de activare, capacitatea de a se lega de factorul H este redusă, iar C3b se leagă de o proteină numită factor B. formând C3bB. Factorul legat B este scindat de factorul D într-un fragment numit Bb. Complexul C3bBb are activitate ridicată de C3-coiivertază și stimulează în continuare calea. Factorul P (properdin) se leagă de complex, prelungind timpul de înjumătățire al C3hBhP. Acest fragment se leagă de componentele complementului terminal (C5 până la C9). creând un complex de atac membranar și astfel lizend celula.

INTERFERONII

Un sistem antiviral important este asigurat de interferoni (Tabelul 7-5 și Fig. 7-3). Interferonii sunt peptide care, atunci când apare infecția virală, îndeplinesc trei funcții distincte . În primul rând, trimit un semnal către o celulă ucigașă naturală care, în esență, duce la autodistrugerea celulei infectate. În al doilea rând, ele induc un învechire antiviral în celulele învecinate.

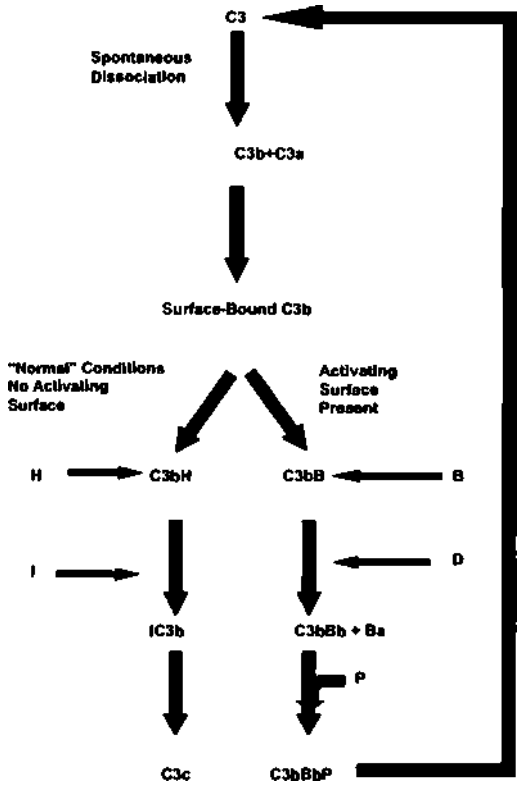


Figure 7—2 ■ Control of the alternative complement pathway by activating surfaces. When complement component C3b binds to a surface, there exist two possible outcomes. Under normal conditions, when no activating surface is present (e g,, if C3b has contacted normal tissue), sequential addition of blood cofactors H and I converts C3b into C3c, inactivating the complement protein. If an activating surface such as a microbe or damaged tissue is encountered, sequential addition of factors B and D drives the alternative pathway to the normal properdin (P) intermediate, and the complement cascade is triggered. The properdin-containing component (C3bBbP) feeds back to the beginning of the pathway, generating more C3.

limitarea infecției virale. În al treilea rând, atunci când receptorii de interferon sunt legați de o celulă țintă, are loc inducerea formării proteinelor antivirale. O astfel de proteină este enzima. 2'.5'- oligoadenilat sintetaza. Această enzimă catalizează reacția care transformă ATP în 2'.5'- oligoadenilat. Acest compus activează ribonucleaza R. care posedă specificitatea de a hidroliza ARN-ul viral și astfel poate opri propagarea - virusului în interiorul celulei.

Imunitatea dobândită (adaptativă).

Când gazda este expusă la un antigen sau organism care a fost contactat anterior, apare *răspunsul imun adaptativ* . Răspunsul imun adaptiv lucrează prin limfocitele B și T, care posedă receptori de suprafață specifici fiecărui organism invadator. Pentru a ține seama de toate permutările posibile ale structurii antigenice, naturale și sintetice, pe care le-ar putea întâlni gazda, sistemul imunitar adaptiv utilizează recombinarea genetică a splicing-ului ADN și ARN ca o modalitate de a-și codifica anticorpii. Limfocitele pot recunoaște aproximativ 107 [tipuri] diferite de antigene prin acest mecanism de recombinare genetică, mult mai mult decât este probabil să întâlnească o persoană de-a lungul vieții. Imunitatea adaptivă este imunitatea Ab-mcdiatcd, bazată pe bazine circulante de anticorpi care reacționează cu antigenele și inactivează acestea. Acești anticorpi se găsesc în fracțiunea globulină a serului. În consecință. anticorpii mai sunt denumiți și *imunoglobuline* (Ig). Răspunsul imun adaptiv are proprietatea *memoriei.* Sensibilitatea, specificitatea și memoria pentru un anumit antigen sunt păstrate, iar expunerile ulterioare stimulează un răspuns sporit. Prin urmare, răspunsul imun adaptativ diferă de cel înnăscut în două privințe: *specificitate* și *memorie.*

Răspunsul imun adaptativ, ca și cel înnăscut, poate fi împărțit în două ramuri: imunitatea umorală și imunitatea celulară (CMI). Imunitatea umorală este imunitatea circulantă și este mediată de limfocitele B și limfocitele B diferențiate cunoscute sub numele de celule plasmatice. Imunitatea mediată celular este controlată de limfocitele T. Funcția imună a limfocitelor T nu poate fi transferată numai prin ser: celulele T trebuie să fie prezente, în timp ce imunitatea sistemului umoral poate fi izolată din ser și transferată. Celulele T sunt special adaptate pentru a face față infecțiilor intracelulare (cum ar fi celulele infectate cu virus), în timp ce celulele B secretă anticorpi solubili care pot neutraliza agenții patogeni înainte de intrarea lor în celulele gazdă. Atât celulele B, cât și celulele T posedă receptori specifici pe suprafața lor pentru a recunoaște antigene stimulatoare unice. Când celulele B sunt stimulate, ele exprimă imunoglobuline specifice sau anticorpi de suprafață care sunt capabili să se lege la antigen. O fracțiune din celulele B

TABELUL interferoni

interferonul	Producător de celule	Mecanism de producere	Izotipuri	Receptor de masă moleculară	
Tip 1 IFN-a IFN-p	Leucocite		17	16-27 kDa	95-110 kDa
	Fibroblaste	Infecție virală	1	20 kDa	95-110 kDa
Tip 2 IFN.-y	T	Mhogen stimulare	1	20-24 kDa	90-95 kDa

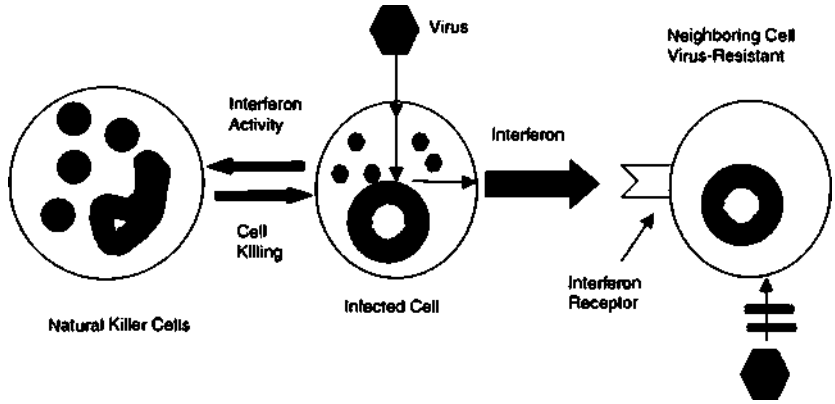


Figura 7-3 ■ Funcția interferonului. Când un virus infectează o celulă gazdă, celula exprimă interferon. Interferonul activează celulele ucigașe naturale, provocând uciderea celulelor gazdă infectate și eliminarea rezervorului de infecție. În același timp, interferonul induce o stare antivirală în celulele vecine, întrerupând efectiv ciclul infecției.

populația nu se diferențiază în celule producătoare de Ab, ci formează un grup de celule care păstrează memoria imunologică. Celulele T exprimă un receptor de antigen specific, receptorul celulelor T , cu structură similară cu receptorul de suprafață al imunoglobulinei celulelor B. Acest receptor este activat de o bucată de antigen procesat (prezentat cu MHC-II). Celulele T activate eliberează factori solubili precum interleukine, citokine, -interferoni. limfokine și factori de stimulare a coloniilor, care reglează toate răspunsul imun. Interacțiunile cu unele dintre acestea ajută la reglarea activității celulelor B, direcționând răspunsul imun mnalc.

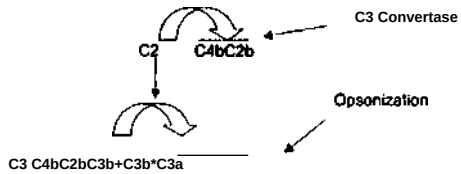


Figura 7-4 ■ Calea clasică a complementului.

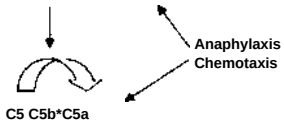
CALEA COMPLEMENTARELOR CLASICE

Calea clasică a complementului diferă de calea alternativă prin faptul că necesită un declanșator sub forma unui complex antigen-Ab. Doar doi anticorpi pot fixa complementul . IgG și IgM. Calea clasică este prezentată în figura 7-4. Fragmentele mici care sunt scindate din proenzimele au activități precum stimularea chimiotactică și anafilaxia. Bara *de* peste numele unor componente ale căii denotă un complex activ. Rețineți că calea clasică nu funcționează cu Cl la C9 în succesiune . Mai degrabă, secvența este Cl. C4. C2. C3. C5. C6. C7. C8. și C9.

STRUCTURA ȘI FUNCȚIA IMUNOGLOBULINEI

O Abor Ig este compusă din lanțuri peptidice cu grupări de carbohidrați. O schemă a IgG Ab este prezentată în Figura 7-5. Lanțurile peptidice formează structura cuaternară a imunoglobulinei, în timp ce porțiunile de carbohidrați sunt reprezentate de grupări de recunoaștere a antigenului și probabil ca unități de stabilizare a conformității. Structura generală a Ig-ului arată ceva ca un Y. cu regiunile de legare a antigenului la capătul bifurcat. În această zonă sunt secvențe de peptide care sunt „programabile" de către sistemul imunitar pentru a permite Ig-ului să recunoască un număr mare de antigene. Tratament cu oricare dintre cele două enzime, papaină sau pepsină,

digeră un Ab în fragmente care sunt utile în înțelegerea structurii sale moleculare. Papaina clipește Ab-ul în două fragmente care conțin regiunile de legare a antigenului. Aceste fragmente au fost denumite Fab. sau fragment de legare a antigenului . Partea rămasă a Ab după digestia cu papaină conține două lanțuri peptidice legate printr-o legătură disulfurică.



Membrane Attack Complex

C5bC6C7C«C9

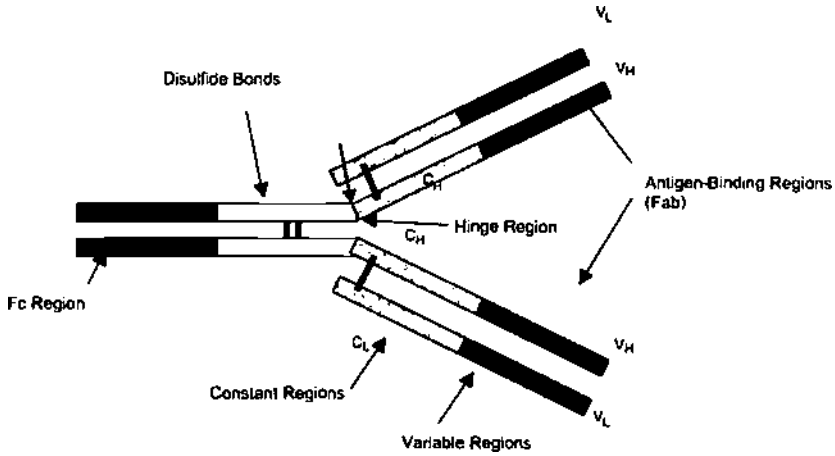


Figure 7-5 ■ Structure of immunoglobulin G (IgG), showing antigen-binding regions and key elements of the molecule.

Tratarea aceluiași Ab cu pepsină dă cele două unități Fab - unite prin legătura disulfurică, plus două dintre lanțurile peptidice distale. Aceste unități distale au fost cristalizate și. prin urmare, sunt denumite fragment Fc (pentru „cristalizabil"). Legătura disulfură, prin urmare, asigură o demarcație între cele două regiuni moleculare. Nomenclatura unui Ab include un lanț cu greutate moleculară mare sau grea în interior și un lanț cu greutate moleculară mică sau ușoară în exterior.

încorporează-le în citoplasma lor, unde antigenele sunt fragmentate. Fragmentele sunt apoi combinate cu MHC-II, afișate pe membrana celulară a macrofagului și prezentate sistemului imunitar. Antigenul prezentat interacționează cu celulele B, determinând diferențierea celulelor plasmatice și secreția de Ab. Celulele T-helper interacționează, de asemenea, cu antigenul prezentat și sunt stimulate pentru a determina proliferarea și maturizarea celulelor B. Celulele plasmatice sunt monoclonale (identice genetic) și produc Ab monoclonal. Procesul.

CARACTERISTICI IMPORTANTE ALE STRUCTURII MOLECULARE DE ANTICORPI [4, 6]

După cum sa menționat mai sus, capătul vârf al regiunii Fab leagă antigenul. Există două dintre aceste regiuni, așa că spunem că Ab-ul este *bivalent* și poate lega două molecule de antigen. Secvența totală de aminoacizi a Ab dictează conformația acestuia. Secvența de peptide pentru majoritatea anticorpilor este similară, cu excepția regiunilor hipervariabile. Secvența de aminoacizi de la capătul lanțului greu (Fc) determină clasa Ig (adică IgG, IgM etc.). Toți anticorpii seamănă între ei în formă de bază, dar fiecare are o secvență unică de aminoacizi, care este complementară cu antigenul într-o interacțiune de tip „blocare și cheie" (specificitate antigcn-Ab). Unele, cum ar fi IgM. sunt pentameri ai IgG (Fig.7-6). În realitate, modelul loek-and-key este prea simplist și este de preferat un model de potrivire indusă.

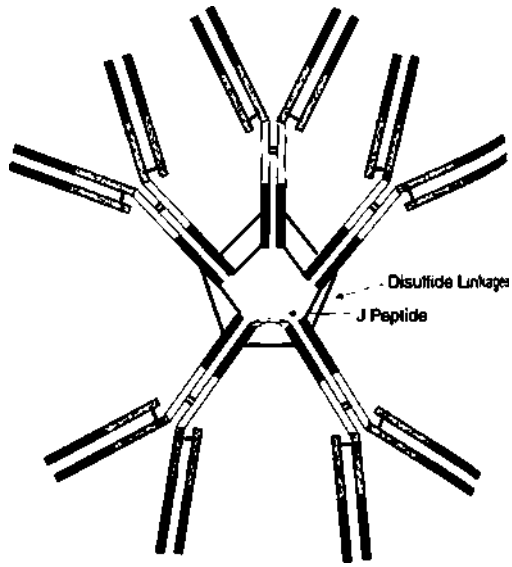


Figure 7-6 ■ Pentameric structure of immunoglobulin M (IgM).

PRODUCEREA DE ANTICORPI SI PROGRAMAREA SISTEMULUI IMUNO

Elementul principal al porțiunii de programare a sistemului imunitar este (macrofagul. O proprietate comună a macrofagelor este *fagocitoza,* capacitatea de a înghiți o particulă sau o celulă prin invaginare și etanșare a membranei celulare. Macrofagele implicate în răspunsul imun pun în mișcare un proces unic de amplificare, astfel încât o cantitate mare de răspuns de antigen este obținută în raport cu procesul de antigen. particule și

de la celula stem pluripotente, la celulele B și T, la celulele plasmatice este prezentată în Figura 7-1.

FORMAREA DE ANTICORPI [5]

Figura 7-1 indică, de asemenea, pașii efectivi care produc Ab. Celulele plasmatice sunt clone de celule producătoare de Ab, care amplifică răspunsul Ab prin numărul lor absolut. Celulele plasmatice pot fi regenerate cu ușurință dacă sunt solicitate să facă acest lucru de către funcțiile de memorie. O populație de plasmocite este prezentată în partea de jos a diagramei. Acestea sunt identice și amplifică și produc cantități mari de Ab. proporţional mult mai mare decât cantitatea de antigen care a fost procesată iniţial .

RĂSPUNS ANAMNESTIC [5]

Deoarece sistemul imunitar programat are proprietatea memoriei, expunerile ulterioare la același antigen sunt imediat contracarate. Răspunsul de memorie real este denumit *răspuns anamnestic,* un răspuns secundar al titrului ridicat de Ab la un anumit antigen. Acest lucru se datorează formării „memoriei H" ca rezultat al stimulului antigen inițial (sensibilizare sau imunizare). Răspunsul anamnestic este demonstrat în Figura 7-7.

REACȚII ANTIGEN-ANTICORPI [4]

Un Ab este bivalent, iar un antigen este multivalent, astfel încât poate apărea formarea rețelei (Fig. 7-8). Complexul poate fi fibros, paniculat, asemănător matricei, solubil sau insolubil. Aceste caracteristici dictează mijloacele de eliminare. Patru reacții fundamentale descriu aceste procese: neutralizare, precipitare . aglutinare și bacterioliză.

neutralizare. Neutralizarea este o reacție imunologică de eliminare a bacteriilor și a toxinelor (care sunt mici și solubile). Odată ce leagă Ab. ele nu mai sunt '•»xice deoarece structurile lor active ale site-ului sunt acoperite şi nu îşi pot lega ţintele. Exemple de toxine sunt tetanospas min (toxina tetanica; *Clostridium tetanif* si toxina difterica. Ambele reactioneaza cu receptori specifici din interiorul inhibitor al sistemului nervos, cauzand paralizii spastice sau flac-

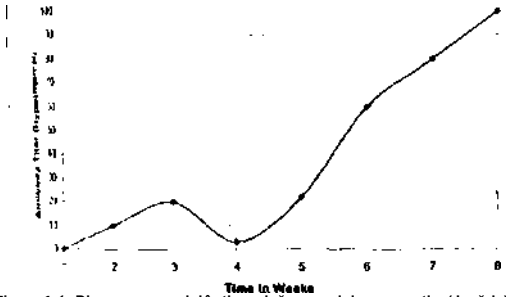


Figura *1-1* • Diagrama cursului în timp al răspunsului anamnestic •(Jucărie). După prima imunizare (săptămâna 1), a lui Ab crește lent până la un nivel scăzut și scade. O provocare cu același antigen (prezentată în diagramă în săptămâna 4) determină dezvoltarea rco a unui titru ridicat de Ab în sânge.

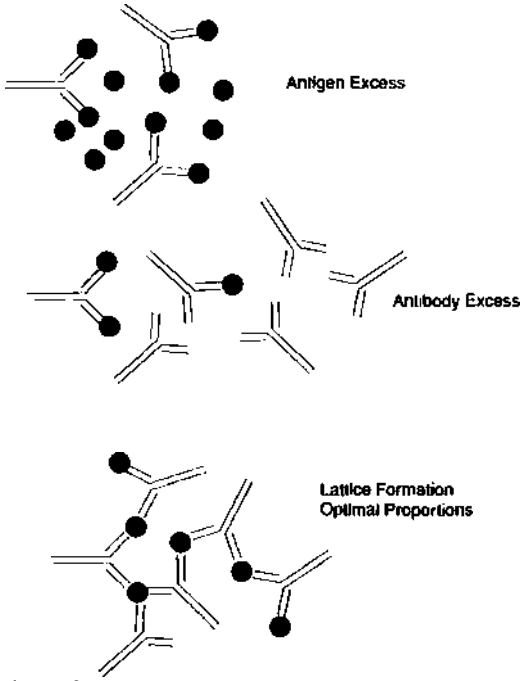


Figura 7-8 ■ Combinarea rapoartelor de Ab și antigen Deoarece Ab este bivalent, există un set de condiții în care proporțiile optime produc o structură stabilă de rețea, neutralizând antigenul. Dacă antigenul sau Ab este în exces, rețeaua nu se va forma.

respectiv paralizia cid. Când un Ab blochează regiunea de legare a receptorilor toxinei, nu se mai poate lega de receptorii neuronali și devine inofensiv. Complexul toxină-Ab este solubil și nu necesită prelucrare ulterioară. Complexul poate fi apoi eliminat prin rinichi. Bacteriile sunt -imobilizate prin neutralizare.

Precipitare. Când un antigen solubil reacționează cu un Ab. poate forma un precipitat sub formă de particule insolubile. .Un astfel de complex nu poate rămâne în sânge în starea sa insolubilă. Aceste specii trebuie îndepărtate prin splină sau prin sistemul reticuloendotelial prin fagocitoză.

Aglutinare. Celulele bacteriene pot fi agregate prin legarea la anticorpi care maschează sarcinile ionice negative de suprafață și structurile celulare de legături încrucișate (Fig. 7-8). Bacteriile sunt astfel imediat imobilizate. Acest lucru limitează capacitatea lor de a menține o infecție, dar formează o matrice de particule. Acest tip de complex trebuie să fie eliminat și prin sistemul reticuloendotelial.

Bacterioliza. Bacterioliza este o reacție mediată de complement. Ultimele cinci proteine din cascadă se autoasambla pentru a produce un complex de atac membranar care perturbă membranele celulare ale bacteriilor, acționând ca bacitracina sau amfotericina B. Membranele celulare își pierd integritatea, conținutul celular se scurge.

afară. sistemele de transport membranare eșuează și celula moare. Acest tip de reacție dă produse care nu necesită tratament special .

TIPURI ȘI REACȚII DE ANTICORPI

Tipurile și reacțiile Ab sunt clasificate pe baza variațiilor dintr-o secțiune comună a fragmentului Fc care guvernează activitatea biologică într-un mod general.

IgG. IgGfFc = y) (Fig. 7-5) participă la reacțiile de precipitare, neutralizările toxinelor și fixarea complementului. IgG este principala (70%) Ig umană. Vârful Fab fixează antigenul, iar fragmentul Fc poate fixa complementul pentru a produce aglutinarea sau liza. IgG este singura imunoglobulina care traverseaza bariera transplacentara si stomacul neonatal, deci ofera protectie mamei. IgG constituie aproximativ 75% din totalul Ab din circulație. Este prezent la o concentrație de aproximativ 15 mg/mL și are un timp de înjumătățire de 3 săptămâni, cel mai lung dintre oricare dintre tipurile de Ab. Lanțurile ușoare ale IgG pot avea variante K sau A. Aceste mici diferențe de structură se numesc *izotipuri,* iar fenomenul este denumit *variație izotipică.*

IgM. IgM (Fc - *p)* (Fig. 7-6) este prezent la o concentrație de aproximativ 1,5 mg/mL și are un timp de înjumătățire mai mic de o săptămână. Acest Ab participă la opsonizare, reacții de aglutinare și fixarea complementului. Opsonizarea, așa cum sa menționat mai sus, este o „acoperire cu proteine" sau etichetare a unei bacterii care o face mai susceptibilă la fagocitoză. Un complex al porțiunii Fc a IgM plus C3b a complementului este acea - proteină. IgM este prima imunoglobulină formată în timpul imunizării . dar scade și lasă loc IgG. IgM este un pentamcr. iar potența sa de aglutinare este de aproximativ 1.000 de lime cea a IgG. IgM este, de asemenea, responsabilă pentru grupările A.B și O bl(K>d. Structura fundamentală a IgM monomerică este mult asemănătoare cu cea a IgG. Pentamerul este ținut împreună prin legături disulfurice și o singură peptidă J (de unire). Afinitatea unui monomer IgM pentru antigen este mai mică decât cea a IgM pentru structura *multimeric* .

IgA. IgA (Fc = *a)* (Fig. 7-9) se găsește în secrețiile glandelor exocrine (lapte, salivă, lacrimi), unde protejează mucoasele (de ex. la nivelul căilor respiratorii). Este prezent în ser ca monomer la o concentrație de I până la 2 mg/mL. dar oamenii secretă aproximativ 1 g de dimer pe zi în fluidele mucoase. IgA secretorie constă din două unități asemănătoare IgG legate între ele la regiunile Fc printr-o peptidă cunoscută sub numele de fragment secretor și un fragment J. Fragmentul secretor

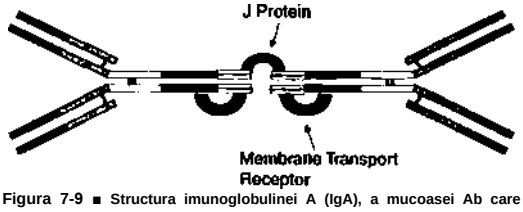


Figura 7-9 ■ Structura imunoglobulinei A (IgA), a mucoasei Ab care protejează tractul GI și mucoasa respiratorie.

face parte de fapt din receptorul membranar pentru IgA. Molecula IgA de pe partea mucoasei a membranei leagă antigenul , apoi se leagă de receptor. Printr-un proces de transcitoză. complexul IgA-antigen este mutat din mucoasă în fluxul sanguin, unde IgG și IgM pot reacționa. Pentru că este distribuit pe mucoasă. IgA are o distribuție specifică anatomic, spre deosebire de ceilalți anticorpi. IgA este mediatorul vaccinării orale împotriva poliomielitei (reacția mucoasei face loc protecției sistemice).

IgD. IgD (Fc = 3) este prezentă pe suprafața celulelor B și. împreună cu IgM monomerice de suprafață. este un receptor de antigen care activează producția de imunoglobuline. Există mai puțin de 0,1 mg/mL în sânge, iar timpul de înjumătățire este de doar 3 zile.

IgE. IgE (Fc = e) este Ab responsabil pentru reacțiile de hipersensibilitate. Complecșii IgE au o afinitate mare pentru suprafețele celulei gazdă și pot deteriora gazda. Niveluri ridicate de IgE se găsesc la persoanele cu alergii de diferite tipuri, precum și la bolile autoimune. Fragmentul Fc este responsabil pentru reactivitatea celulelor Ig. Un randament de reacție Ab-plus-antigcn. [1] complexul tipic Ab-antigen. Porțiunea Fc a Ab este de fapt parte a mastocitelor. Când antigenul se leagă de porțiunea fc Fab a Ab. moleculele de IgE devin reticulate. Acest lucru probabil distorsionează membrana mastocitelor și le stimulează să elibereze histamină, ceea ce provoacă constricție bronșică, mâncărime, roșeață și anafilaxie.

DOBÂNIREA IMUNITĂȚII

Mai multe tipuri de imunitate trebuie luate în considerare atunci când se descriu vaccinuri și alte substanțe imunobiologice. Unele sunt artificiale , iar altele sunt naturale. *Immttnitatea naturală* este înzestrată de globule albe fagocitare, lizozima în lacrimi, scenetă și așa mai departe. *Imunitatea dobândită* se dobândește după binh 1« prin trecerea de la mamă la făt). Astfel, imunitatea poate fi clasificată ca

- *Imunitate activă dobândită:* gazda își produce ow- Ab.
- *Imunitatea activă dobândită în mod natural:* Apare la recuperare a unei boli (sau la expunerea la antigen).
- *Imunitatea activă dobândită artificial:* Apare ca răspuns la sensibilizarea de către un vaccin sau toxoid.
- *Imunitate pasivă dobândită:* subiectul primește Ab franc în afara sursei, cum ar fi o injecție de y-globulină sau prin transfer central transpb.
- *Imunitatea pasivă dobândită în mod natural:* Protecția temporară împotriva IgG materne trece la făt în utero: al treilea tip de imunitate nu este de lungă durată.
- *Imunitate pasivă dobândită artificial:* Un Ab este

injecție git« b, de ex. printr-o antitoxină sau o injecție cu y-globulină

Definițiile imunobiologice

Imunobiologice includ substanțe antigenice, cum ar fi vaccinuri și toxoizi, sau preparate care conțin Ab, cum ar fi globuline și antitoxine, din puf uman sau animal. Aceste produse sunt utilizate pentru imunitate activă sau pasivă? sau terapie. Toate următoarele sunt exemple de logică imunitară:

• *limină:* **O suspensie de microorganisme vii (de obicei atenuate) nr inactivate (de exemplu bacterii, viruși sau rickctsii) sau tractinns ale acestora, administrate pentru a induce imunitatea și a preveni bolile infecțioase sau sechelele acesteia. Unele vaccinuri contin antigeni foarte definiti, cg. Polizaharida *Haemophi lus influenzae* tip b (Hib) sau antigenul de suprafață al hepatitei B; altele au anligeni care sunt enmptex nr definiti incomplet, de exemplu, *Bordetella pertussis ucis* sau virusuri vii atenuate.**

• *fawid:* **O loxină bacteriană modificată care a fost făcută nnn- colibă toxică își păstrează capacitatea de a stimula formarea anti- toxinei.**

• *Imunoglobulină (IG):* **O soluție sterilă care conține anticorpi din sângele uman. Il se obține prin fracționarea cu etanol la rece a bazinelor mari de plasmă sanguină și conține 15 până la 18% proteine. Intenționat fnr adminislratinn intramuscular. IG este în primul rând pentru menținerea de rutină a imunității la anumite - persoane imunodeficiente și pentru imunizarea pasivă împotriva rujeolei și hepatitei A. IG nu transmite virusul hepatitei B, virusul imunodeficienței umane (HIV) sau alte boli infecțioase .**

• *Imunoglobulină hurmenmis (IGIV):* **Un produs derivat din plasmă sanguină dintr-un bazin de DN, similar în pool-ul de IG, dar preparat astfel încât să fie adecvat pentru utilizare intravenoasă. IGIV nu transmite boli infecțioase. Il este utilizat în principal pentru terapia de substituție în tulburările primare de deficit de Ab și pentru tratamentul bolii Kawasaki, purpurei trombocitopeniei imune, hipogammalnbulincmiei în ieucemie limfocitară cronică. si unele cazuri de infcctinn HIV.**

• *Imunoglobulină Speeifk:* **Preparate speciale obținute din plasmă de sânge din pool-uri de donatori preselectate pentru un conținut ridicat de Ab împotriva unui antigen specific (de exemplu, imunoglobulină hepatită B, imunoglobulină varicel-zosterică, imunoglobulină antirabică , imună glnbulină tetanosică, imunoglobulină vaccinia și imunoglobulina virusului). Ca IG și IGIV. aceste preparate dn noi transmit boala infectinus.**

• *Amitosină:* **O soluție de anlicorpi (de exemplu, antitoxină difterice și anlinxină botulină) derivată din scrumul de animale imunizate cu antigeni specifici. Antitoxinele sunt utilizate lo conferă imunitate pasivă și tratament fnr.**

***liminmion* denotă actul fizic de administrare a unui vaccin sau toxoid. *Imunizarea* este un termen mai cuprinzător care desemnează procesul de inducere sau asigurare a imunității arti- Ikid prin administrarea unui imunobiologic. Imunizarea poate fi activă și pasivă.**

hnmunobloglcals (Vaccinuri și Toxoide) [6 ' 0]

O *mină* poate fi definită ca o soluție sau o suspensie nf ucis orlivc/virus atenuat, rickettsia ucis. bacterii ucise sau vii/atenuate sau antigeni derivati din aceste surse. Ahab este folosit pentru a conferi imunitate activă, dobândită artificial, împotriva acelui organism sau a organismelor înrudite. Când a fost administrat. vaccinul reprezintă expunerea inițială, re- Milimg în dobândirea imunității. O expunere ulterioară sau o provocare (o boală) are ca rezultat răspunsul anamnestic, de memorie r.

METODE DE PRODUCERE A VACCINULUI

Metodele de producție Vranc au variat foarte mult de-a lungul anilor și sunt cel mai bine discutate conform unei abordări paralele chrnnn-Wpe sofisticare.

***Patogen ucis (inactivat).* În această metodă, paihogenul normal este tratat cu un dezinfect puternic, denaturant**

infectant precum formaldehida sau fenolul. Procesul denaturează proteinele și carbohidrații care sunt esențiale pentru a trăi și a infecta o gazdă, dar dacă sunt tratați corespunzător, antigenele de suprafață rămân intacte. Procesul trebuie efectuat cu atenție pentru a controla derularea a proteinelor sau a carbohidraților prin denaturare, deoarece preparatul trebuie recunoscut ca antigen original. Principalele probleme cu vaccinurile cu patogeni uciși sunt: *(u)* dacă vaccinul nu este inactivat în mod curent. boala poate rezulta: *(h)* daca preparatul este nver- tratat. Eșecul vaccinului rezultă de obicei din cauza denaturării ; *(c)* laboratorul de prnductinn trebuie să crească paihogenul în cantități mari pentru a fi util din punct de vedere comercial, punând în pericol tehnicienii de laborator; și *(d)* pacientul poate prezenta răspunsuri anormale și dăunătoare, cum ar fi febră, convulsii. si moartea. Aceste vaccinuri sunt de obicei privite ca vaccinuri „murdare" și snme. precum vaccinul pertussis, au fost asociate cu probleme suficient de grave pentru a justifica eliminarea temporară de pe piață.

***Uve/Agenți patogeni atenuați.* Cuvântul *atenuat* în scopurile noastre înseamnă pur și simplu „virulență scăzută". Adevăratul agent patogen este alterat în mod fenotipic, astfel încât nu poate invada hnst uman și nu poate trece înaintea sistemului imunitar al hnst. Tulpinile cu patogenicitate scăzută, cum ar fi acestea, au fost inițial obținute prin trecerea microbilor prin multe generații de animale gazdă. Ideea a fost că animalul și agentul patogen, dacă ambii ar putea supraviețui, trebuiau să se adapteze pentru a trăi unul cu celălalt fără ca niciunul dintre parteneri să fie ucis. Pnliovirusul este atenuat în acest fashinn în țesutul rinichilor de maimuță. Într-un vaccin viu/atenuat, antigenitatea este încă necesară. la fel ca infectiositatea (vaccinul polin produce o infectie). dar sistemul imunitar al gazdei trebuie să fie capabil să rămână înaintea infecției. Problemele cheie sunt: *(a)* vaccinul nu poate fi utilizat dacă pacientul este imunocompromis, are febră sau afecțiuni maligne sau ia medicamente imunosupresoare; *(b)* aceste vaccinuri nu trebuie utilizate în timpul sarcinii; și *(c)* organismul atenuat revine în mod obișnuit la tulpina virulentă, care a fost motivul pentru eșecul vaccinurilor cu polin timpuriu. Astăzi, controlul biologic al calității este foarte strict, iar aceste probleme au fost eliminate.**

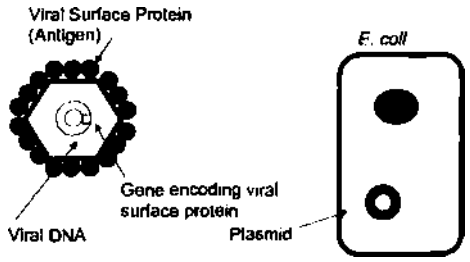
***Tulpina Uve/Atenuată.* Tulpina vie/atenuată este înrudită din punct de vedere anigenic, astfel încât să poată oferi imunitate încrucișată la agentul patogen. De exemplu, virusul variolei vaci poate fi utilizat în locul virusului variolei. Tulpinile sunt suficient de asemănătoare din punct de vedere antigenic, astfel încât sistemul imunitar al gazdei să reacționeze la tulpina asociată pentru a oferi protecție împotriva agentului patogen normal. Principalul avantaj este că nu se utilizează un agent patogen adevărat, astfel încât șansa de a contracta boala reală este zero. Problema cu astfel de vaccinuri este că provoacă o infecție. Se știe că variola se răspândește în sistemul nervos central în I cazuri, provocând o meningită fnrm cu potențial fatală.**

***Antigenul celular dintr-un agent patogen.* Antigenul de suprafață (adică ceea ce este recunoscut ca străin) este recoltat din agentul patogen, purificat și reconstituit într-un preparat de vaccin. Acești antigeni pot lua mai multe forme, inclusiv eapsula de carbohidrați. ca la *Neisseria meningit idis;* pili, ca la *N. gonorrhoeae;* flageli din bacterii mobile (baza unui vaccin experimental holeric): sau viral**

inteliș proteic, ca și în vaccinul pentru hepatita B. Avantajele metodei sunt că practic nu există șanse de boală, contaminare sau reversiune și nu există probleme de depozitare . Această metodă este în prezent la fel de aproape de o „ abordare perfectă" ca și noi. O problemă este că agentul patogen trebuie cultivat sub control atent sau trebuie să se bazeze pe o sursă nesigură. De exemplu, vaccinul împotriva hepatitei B a fost preparat inițial din serul unei populații controlate de purtători umani. Imaginează-ți impactul dacă unul dintre purtători a dezvoltat o altă boală transmisă prin sânge. În plus, acestea sunt antigene specifice tulpinii (de exemplu, *N. gonorrhoeae* poate necesita 1.500 de antigene pilare diferite). Vaccinurile acelulare pot prezenta o antigenicitate mai mică la cei foarte tineri și pot necesita mai multe injecții pentru o competență imunologică deplină. Pentru a fi sigură și consecventă, componenta antigenică trebuie identificată. Având în vedere natura complexă a materialelor biologice,

acest lucru nu este întotdeauna ușor sau chiar posibil.

Agenții patogeni modificați genetic. [5] Tehnicile de inginerie genetică au permis farmaceuticului din industrie să pregătească antigene de suprafață absolut pure, în timp ce elimină organismul patogen din ecuație. După cum se arată în Figura 7-10. virusul conține antigeni de suprafață (desemnați prin *cercuri umplute).* În interiorul capsulei virale se află o bucată circulară de ADN care conține gene pentru diferitele molecule biologice ale virusului. Diagrama arată, în jurul orei 3, o mică bucată de ADN care codifică antigenul de suprafață. Strategia este de a izola această bucată de ADN și de a o introduce într-un vector de expresie în creștere rapidă pentru producție.



ADN viral (^ ^j^, Q ADN plasmid bacterian

Endonucleaza de restricție

Restricție ■ ■
Fragmente ”

ADN Ugase

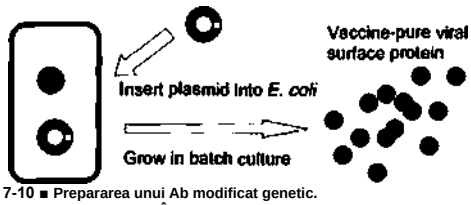


Figura 7-10 ■ Prepararea unui Ab modificat genetic.

ținerea proteinei de suprafață. În acest caz. *Escherichia coli* servește ca un vector excelent. Conține o plasmidă care poate fi îndepărtată, deschisă prin tăiere și utilizată ca casetă pentru ca ADN-ul viral. În plus. *E. coli* poate fi crescută în lot pentru a produce antigenul de suprafață viral. Pentru început, ADN-ul b este îndepărtat din virus și plasmida este îndepărtată din vector. Acidul nucleic viral și bacterian este tratat cu o endonuclează de restricție, care scindează ADN-ul și plasmida la locurile de restricție desemnate. ADN-ul viral este scindat într-un număr de fragmente, fiecare dintre acestea fiind ligat în plasmida *E. coli* cu o enzimă ligază. Plasmide an: introduse în *E. coli,* iar organismul este crescut prin fermentație discontinuă. Organismele care conțin gena pentru proteina de suprafață virală pot fi separate prin screening și purificate pentru a servi drept producător final de antigen - fără contaminare sau particule virale patogene. Antigenul pur poate fi apoi constituit într-un vaccin și utilizat la gazde umane.

UTILIZAREA VACCINURILOR ÎN COMBINAȚIE: DOZARE [5] - "

Tipuri de vaccinuri. Există trei tipuri de bază de preparate vaccinale care sunt utilizate clinic:

1. Un vaccin *simplu* conține o tulpină a unui organism care provoacă boli (de exemplu, vaccin împotriva ciumei. *PasteureHu/testicul* și vaccin împotriva variolei).
2. Un vaccin *multivalent* este preparat din două sau mai multe tulpini dintr-un organism care provoacă aceeași boală (de exemplu, poliomielita este trivalentă l Administrarea mai multor tulpini este necesară pentru o protecție completă, deoarece antigenele lor nu sunt imunizane încrucișate. 11» Sistemul imunitar trebuie să monteze un răspuns imunitar separat tulpina lu oct.
3. Un vaccin *polivalent* este preparat din două sau mai multe organisme* care provoacă boli diferite. Vaccinurile polivalente sunt administrate în mod convenabil, în primul rând pentru ca unui copil să i se administreze o singură vaccină, mai degrabă decât mai multe. Mcaslcs-oreion-nibella (MMRl is- cine este de tip polivalent.

Tipuri de dozare. Vaccinurile pot fi administrate în funcție de o varietate de regimuri de dozare, în funcție de tipul de vaccin și de scopul injecției:

1. un *vaccin cu doză unică* conferă, în cadrul: vaccinului, „imunitate pe viață”. Vaccinul împotriva variolei era un vaccin cu doză si«tl.
2. Într-un regim *cu doze multiple* se administrează mai multe doze, spațiu! săptămâni sau luni distanță, pentru a gelifica imunogenitatea maximă. Dozarea Mui plc se face de obicei cu vaccinuri inactivate, care sunt mai puțin antigenice. Dozarea multiplă nu este același lucru cu un boosterdo*<
3. O *doză de rapel* este administrată la ani după programul imuno-leu inițial (indiferent de prima doză unică sau multiplă). A*i vârstele pacientului. Nivelurile abdominale pot scădea. Un rapel este folosit pentru a crește imunitatea. De asemenea, lăudăroșii sunt folosiți dacă se știe că un pacient „” exfoliat a fost expus la un agent patogen (de exemplu, tetanos)
4. Un *vaccin coadministrat* este posibil numai dacă un vaccin nu interferează cu altul.
5. Există două forme fizice de vaccinuri: un *vaccin fluid* în soluție sau o suspensie a vaccinului în soluție salină dintr-un tampon II|IKI : soluția sau suspensia într-un *vaccin adsorbit* * adsorbit pe o matrice de fosfat de aluminiu sau de calciu. U- o formă de dozare cu eliberare susținută, în teorie există închidere mai lungă printr-o injecție de depozit. Suprafața superioară a nucilor va fi expusă sistemului imunitar. În general, adsorb*! vaccinurile sunt de preferat.

Principiile farmaceutice ale vaccinurilor. După cum era de aşteptat pentru un preparat biologic viu, heal distruge vaccinurile virale şi bacteriene vii. Dacă agentul nu este ucis, antigenul poate fi modificat. Ca mulţi hiologi. vaccinurile liofilizate sunt instabile după reconstituire. Cristalele de gheaţă formate în interiorul structurii proteinei în timpul liofilizării se extind în timpul dezgheţării şi perturbă structura vaccinului. Vaccinurile vii pot fi inactivate cu cantităţi mici de detergent. Reziduurile detergente care aderă la sticlă sunt suficient de concentrate pentru a acţiona ca un dezinfectant. Este sigur să folosiţi numai instrumente din plastic specificate pentru vaccin. Mediul de suspendare poate fi apă sterilă, soluţie salină sau sisteme mai complexe care conţin proteine sau alţi constituenţi derivaţi din mediul în care este produs vaccinul (de exemplu, proteine serice, antigene din ou şi antigene derivate din culturi celulare). Suspensiile concentrate de Ab (y-globuline) sunt proteine tipice amfifile şi se agrega la depozitare. Dacă sunt injectate, particulele pot provoca anafilaxie. Conservanţii pot fi componente ale vaccinurilor, antitoxinelor şi globulinelor. Aceste componente sunt prezente pentru a inhiba sau a preveni creşterea bacteriană în culturile virale sau în produsul final sau pentru a stabiliza antigenele sau anticorpii. Reacţiile alergice pot apărea dacă primitorul este sensibil la unul dintre aceşti aditivi (de exemplu, compuşi mercuriali [thimeroul|.fenoli, alhumină, glicină sau neomicină).

Depozitarea şi manipularea produselor imunobiologice. Nerespectarea - recomandărilor exacte pentru depozitarea şi manipularea imunobiologice poate duce la un preparat impotent. În timpul reconstituirii, depozitării şi manipulării substanţelor imunohiologice. cea mai importantă recomandare este lo urmaţi întocmai prospectul. Vaccinurile trebuie păstrate întotdeauna la temperatura recomandată. Anumite vaccinuri . precum vaccinul antipolio, sunt sensibili la temperatură crescută . Alte vaccinuri, cum ar fi vaccinul antipoliomielită oral, anatoxinele difterice şi tetanice şi vaccinul pertussis acelular, vaccinul hepatitic B, vaccinul gripal şi vaccinul Hib conjugat (Hib-CV) (printre altele), sunt sensibile la îngheţ.

Vaccinuri virale”

VACCIN VARIALĂ (DRYVAX)

Vaccinul împotriva variolei este virusul *vaccinului viu* (variola bovină) crescut pe pielea unui viţel de bovine. Variola este o boală extrem de letală şi desfigurantă, care a fost comună de-a lungul istoriei. Vaccinul împotriva variolei a fost folosit de rutină în Statele Unite, dar astăzi nu mai este recomandat. (Nu s-a raportat nicio uşurinţă a variolei din anii 1940.) În 1982. variola a fost declarată eradicată în întreaga lume. În cazul variolei, riscurile vaccinului depăşesc beneficiile; vaccinul pene- hlcv sistemul nervos central şi encefalita potenţial fatală apare la I la pacienţi de 10 [5] · După expunerea la variolă, vaccinul poate fi injectat pentru a reduce severitatea bolii.

VACCIN ANTIGRIPAL' [3] - '*•' [5] - ,[6] - ”

Vaccinul antigripal este un virus gripal inactivat multivalent nr subunităţi vitale (vaccin divizat). Virusul este crescut pe embrioni de pui şi este inactivat prin expunerea la lumină ultravioletă (UV) sau formaldehidă. Tipul de antigen este proteina. Vaccinul din Statele Unite conţine timerosal. un mercurial, ca conservant. *Gripa* este o infecţie a tractului respirator cu a

de incubaţie de 2 zile . Boala poate fi devastatoare şi poate duce la pneumonie. Fără vaccin, gripa este frecventă în epidemii şi pandemii. Pentru a clarifica, *gripa* este o infecţie gastro-intestinală cu diaree şi vărsături. Gripa necesită săptămâni de incubaţie. Gripa este cauzată de două tulpini genetice principale în fiecare an (A şi B): tipul A este cel mai frecvent la om; tipul B este mai rar întâlnit. Virusul mută foarte rapid, iar vaccinurile trebuie adaptate anual. Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) şi Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) monitorizează migraţia bolilor anvelopelor din Asia de Sud-Est, tipează tulpinile care cauzează apariţia şi comandă un vaccin pentru a contracara organismele cel mai probabil să intre în Statele Unite. Virusurile gripale A sunt clasificate în funcţie de două antigene proteice de suprafaţă celulară: hemaglutinină (H) şi neuraminidază (N). Fiecare dintre acestea este împărţit în continuare în subtipuri (HI. H2; NI. N2). Tulpinile individuale dintr-un subtip sunt denumite pentru locaţie, numărul secvenţei de izolare şi anul izolării (de exemplu, A/Beijing/2/90 [H1 N l j). De exemplu, formula recomandată de OMS pentru 2001 lo 2002 a inclus următoarele antigene: A/Ncw Calcdonia/20/99 (HIND, A/Moscow/10/99 (H3N2). B/Sichuan/379/99. Câte 15 gig fiecare per 0,5 ml de vaccin selectat. primăvara pe baza tendinţelor de boală observate şi sunt eliberate în toamnă, în general, acei pacienţi cu risc crescut de complicaţii de gripă

- Persoane cu vârsta de 65 de ani sau mai mult
- Rezidenţi ai caselor de bătrâni şi a altor unităţi de îngrijire cronică care găzduiesc persoane de orice vârstă care au afecţiuni medicale cronice
- Adulţi şi copii care au tulburări cronice ale sistemului pulmonar sau cardiovascular, inclusiv astm
- Adulţi şi copii care au necesitat urmărire medicală sau spitalizare în cursul anului precedent din cauza bolilor metabolice cronice (inclusiv diabet zaharat), a disfuncţiei renale . hemoglobinopatii sau imunosupresie (inclusiv imunosupresia cauzată de medicamente sau de infecţia cu HIV)
- Copii şi adolescenţi (cu vârste cuprinse între 6 luni şi 18 ani) care primesc terapie pe termen lung cu aspirină şi. prin urmare, ar putea fi expus riscului de a dezvolta sindromul Reye după infecţia cu gripă
- Femei care vor fi în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină în timpul sezonului gripei
- Lucrătorii din domeniul sănătăţii şi cei aflaţi în contact strâns cu persoanele cu risc ridicat, inclusiv membrii gospodăriei
- Membrii gospodăriei (inclusiv copiii) ai persoanelor din grupuri cu risc ridicat, inclusiv persoane cu afecţiuni pulmonare, cum ar fi astmul, şi lucrătorii din domeniul sănătăţii care prezintă un risc mai mare din cauza contactului apropiat

Este imposibil să contractaţi gripa din vaccin. Singurele reacţii adverse pot fi durerea şi sensibilitatea locală la locul injectării, cu febră scăzută la 3 până la 5% dintre pacienţi. Aspirina şi acetaminofenul sunt eficiente în combaterea acestor simptome. Reacţiile alergice sunt rare, dar pot fi observate la persoanele alergice la ouă. Dezvoltarea vaccinului antigripal durează 2 săptămâni. Unii oameni se tem de vaccin din cauza raportărilor despre o paralizie ciudată şi lipsă de senzaţie nervoasă asociată cu vaccinul din 1976 împotriva gripei porcine. Această problemă, sindromul Guillain-Barre, a fost asociată doar cu acest vaccin din 1976 şi nu a mai fost asociată cu vaccinurile de atunci. [17]

VACCINURI POLIOOLIO" [8 ' 20]

Poliomielita este o infecţie virală periculoasă care afectează atât masa musculară, cât şi măduva spinării. Unii copii şi adulţi care contractă poliomielita devin paralizaţi, iar unii pot muri din cauza paraliziei respiratorii. Poliomielita a fost cauza epidemiei de „paralizie infantilă” din 1950 până în 1953. care a dus la mulţi copii paralizaţi şi la spectrul pacienţilor care îşi petrec viaţa într-un plămân de fier. Cazurile grave de poliomielita provoacă dureri musculare şi pot face mişcarea picioarelor şi/sau a braţelor dificilă sau imposibilă şi. după cum sa menţionat mai sus, poate îngreuna respiraţia. Cazurile mai uşoare durează câteva zile şi pot provoca febră, dureri în gât, dureri de cap şi greaţă. Interesul pentru poliomielita a crescut din cauza focarelor locale recente; un număr mare de oameni nu sunt imunizaţi. Nu există medicamente sau terapii speciale pentru a vindeca poliomielita; tratamentul este doar de susţinere.

Simptomele poliomielitei pot reapărea la 40 până la 50 de ani după o infecție severă. Acest fenomen este cunoscut sub numele de atrofie musculară postpolio (PPMA). PPMA nu este o reinfecție sau reactivare a virusului coliba este probabil o formă de îmbătrânire rapidă la supraviețuitorii poliomielitei. Există două tipuri de vaccinuri împotriva poliomielitei.

Vaccin polio inactivat (IPV). Există mai multe sinonime pentru vaccinul IPV: IPV, e-IPV, ep-IPV și vaccinul Salk (1954 [IPOL. Aventis-Pasteur)). c-IPV este un poliovirus cu potență sporită, mai puternic și mai imunogen decât oricare dintre formulările anterioare de IPV. e-IPV este recomandat pentru toate cele patru doze la sugari din cauza incidenței cazurilor rare de poliomielita paralitică asociată vaccinului antipolio oral (OPV). c-IPV este de asemenea preferat pentru adulți din același motiv. IPV este un vaccin trivalent (tulpinile 1.2.3) crescut în cultură de rinichi de maimuță și supus unor măsuri de precauție elaborate pentru a asigura inactivarea (de obicei, se utilizează formaldehidă). Forma antigenului este virusul întreg. Tipul de antigen este proteina. Vaccinul este injectat pentru a provoca inducerea imunității sistemice active de la poliomielita, dar documentele nu opresc purtătorii de poliomielita. care elimină virusul din cavitatea bucală și nazală.

Vaccin antipolio oral trivalent (TOPV). TOPV (vaccin Sabin. I960) este un vaccin cu virus viu atenuat întreg (tip antigen, proteină) care conține tulpinile poliomielitei I, 2 și 3. Cultura virusului este crescută pe țesut de rinichi de maimuță cu utilizarea unui protocol de atenuare elaborat. Administrarea orală a vaccinului produce o infecție GI locală, iar răspunsul imun inițial este prin IgA (mucoasa, locală pe tractul GI). Complexul IgA-antigen suferă transcitoză de-a lungul membranei mucoase, iar imunitatea sistemică este indusă sub formă de IgM și IgG. O precauție majoră cu TOPV este că este un vaccin viu și nu trebuie niciodată injectat. Indicațiile sunt

- Campanii de vaccinare în masă pentru a controla focarele de poliomielită paralitică.
- Copii nevaccinati care vor călători în mai puțin de 4 săptămâni în zonele în care poliomielita este endemică.
- Copiii părinților care nu acceptă numărul recomandat de injecții cu vaccin. Acești copii pot primi OPV numai pentru a treia sau a patra doză în ambele. În astfel de cazuri, furnizorul de servicii medicale ar trebui să administreze OPV numai după ce a discutat cu părinții sau îngrijitorii despre riscul de poliomielita paralitică asociată cu OPV.
- e-IPV este recomandat pentru utilizare de rutină în toate cele patru doze de imunizare la sugari și copii.

- OMS a susținut acordarea copiilor de e-IPV în loc de TOPV pentru a preveni expunerea altora virusului lu vărsat prin vază și gură.-'■ “'

VACCIN RUBEOL [2]'

mini it. Boala severă și decesul sunt mai frecvente la bebeluși și adulți decât la școlari elementare sau la adolescenți sn Rujeola a fost legată de scleroza multiplă. În 1977. „«re epidemie a avut loc în Statele Unite şi au fost raportate 50.000 ■a«'. Doar 60% din populație a fost vaccinată.

Vaccinul împotriva rujeolei este compus din masuri de rujeolă vii/atenuate care sunt crescute pe cultură de embrioni de pui cu un protocol de atenuare. Indicații arc

- Inducerea selectivă a imunității active împotriva virusului rujeolic.
- Vaccinul MMR Tnvalcnt este forma de imunizare preferată pentru majoritatea copiilor și mulți adulți.
- Aproape toți copiii și mulți adulți necesită mai mult de o doză de MMR.

Rujeola germană este o boală care odată a fost numită "rujeola de 3 zile" și a fost considerată o boală normală a copilăriei. Este o boală ușoară cu puține consecințe, cu excepția primului trimestru de sarcină. La aceste mame, rubeola provoacă malformații congenitale în 50% din cazuri. Defectele pot include boli de inimă, surditate, orbire, orbire, simptome ale fătului spontan. Rubeola este o febră scăzută, glandele umflate ale gâtului și o erupție cutanată care durează aproximativ 3 zile. Aproximativ 1 din fiecare femeie în vârstă fertilă din Statele Unite nu este protejată împotriva rubeolei. De asemenea, 20% dintre adulții nu sunt vaccinați.

Vaccinul rubeolic (vaccin german împotriva rujeolei, viu. Mcruvax II. Merck) este un virus ruhclla viu, atenuat, produs în cultura de celule diploide umane. Forma antigenă a vaccinului este virusul întreg. Tipul de antigen este proteina. Vaccinul este administrat ca parte a programului normal de imunizare la 15 luni. Efectele secundare sunt minime, dar pot exista unele dureri și dureri la locul injectării și rigiditatea articulațiilor.

O problemă a vaccinului este că administrarea unui virus viu este contraindicată în sarcină. Indicații arc

- Persoanele în vârstă de 12 luni până la pubertate ar trebui să fie imunizate în mod regulat.
- Copiii neimunizați anterior ai femeilor însărcinate susceptibile ar trebui să primească vaccinul ROR. Vaccinul trivalent este preferat pentru persoanele care pot fi susceptibile la oreion și rubeolă.
- Se impune imunizarea adolescentelor, neînsarcinate, susceptibile sau a adulților cu potențial fertil, dacă se respectă măsurile de precauție pentru evitarea sarcinii.
- Aproape toți copiii și unii adulți necesită mai mult de o doză de vaccin MMR.
- La prima vizită de rutină la medicul obstetrician-ginecolog trebuie verificată starea imunitară. Dacă femeia nu este imunizată împotriva rubeolei, medicul trebuie să administreze vaccinul și stresul evitând sarcina timp de 3 luni.
- Dacă pacienta este deja însărcinată, medicul nu trebuie să administreze vaccinul.
- Dacă se suspectează expunerea, sângele din cordonul ombilical trebuie monitorizat pentru prezența anticorpilor de rubeolă.
- Toate femeile neimunizate trebuie vaccinate imediat!) după nașterea copilului.

VACCIN RUJEOOL (ATTENUVAX, MERCK) [2]'

Rujeola este o boală foarte gravă, foarte contagioasă. Provoacă febră mare, erupții cutanate și tuse care durează de la 1 la 2 săptămâni. Unii pacienți prezintă o sensibilitate extremă la lumină. Erupția cutanată poate apărea în interiorul pleoapelor, producând o stare foarte dureroasă. În Statele Unite, între 3.000 și 28.000 de cazuri apar în fiecare an, în funcție de factori precum vremea și focarele localizate. Focarele sunt foarte coititnon în cartiere și școli. Unul dintre cei 10 copii care contractează rujeolă va dezvolta o infecție auto sau pneumonie. Rujeola poate infecta creierul (encefalita) și poate duce la convulsii, pierderea auzului și dizabilități mintale. În Statele Unite. Din 500 până la 10.000 de copii care iau rujeolă moare eu

- Înainte de călătoria internațională, persoanele susceptibile la oricare dintre cele trei virusuri trebuie să primească vaccinul cu un singur antigen sau (vaccinul împotriva rozătoarelor, după caz.
- Majoritatea persoanelor născute înainte de 1956 sunt probabil să fi contractat boala în mod natural și nu sunt considerate susceptibile.
- Ar trebui vaccinați închisorile născute după 1956 sau cei cărora le lipsește documentația adecvată de a fi avut boala.

Vaccinul este obligatoriu prin lege la 15 luni și din nou: la vârsta de 11 până la 12 ani. Vaccinul poate fi administrat .iterexpunere la rujeolă pentru a reduce severitatea bolii. Acest h deoarece Ab la vaccin se dezvoltă în 7 zile, în timp ce perioada de incubație a bolii este de 11 zile. Vaccinul ■tali! nu se administreaza in sarcina si trebuie intotdeauna T administrat cu mare

atentie femeilor aflate in perioada fertila a«. Deoarece vaccinul împotriva rujeolei este cultivat în mediu de ouă, urc trebuie utilizat la pacienții care sunt alergici la ouă și produse :g. Din acest motiv, se utilizează un regim de doză de testare, protocolul de administrare fc este prezentat mai jos în Tabelul 7-6.

VACCIN OREION [22 ”]

'bulgări vims provoacă febră, dureri de cap și o umflare dureroasă a glandelor parotide de sub maxilar. Oreionul poate fi grav, dar este foarte contagios. Înainte de vaccinare, boala a trecut cu ușurință de la copil la copil. Boala se desfășoară pe parcursul mai multor zile. Intre 4.500 si 13.000 de cazuri de oreion apar ca focare in Statele Unite la fiecare in. In cazurile severe, oreionul poate provoca inflamarea invelisurilor creierului si maduvei spinarii (meningita); aceasta ■cenţi la aproximativ 10% dintre persoanele infectate. Umflarea Tainului în sine apare la 1 din 200 de pacienți. Bărbații pot prezenta o umflare dureroasă a testiculelor (orhită), care poate cauza sterilitate. Femeile pot prezenta o infecție corespunzătoare ovarelor Molik. Adolescenții de sex masculin sunt adesea mai bolnavi decât alte porcării de ambele sexe. Oreionul timpuriu în copilărie a fost cel mai important pentru dezvoltarea diabetului juvenil.

Vaccinul pentru oreion (Mumpsvax. Merck) este un virus viu, atenuat, crescut pe cultură de embrioni de pui cu fjlroils de atenuare. Forma antigenului este virusul întreg. Proteina de tip antigen ^. Indicațiile sunt

- Inducerea imunității active dobândite artificial împotriva oreionului.
- Ildbre călătorii internaționale, imunizați orice indivizi susceptibili cu vaccinul cu un singur antigen sau trivalcnt MMR ucont. după caz.
- Majoritatea copiilor și unii adulți au nevoie de mai mult Ilian o doză de vaccin ROR.
- Itanii născuți înainte de 1956 sunt în general considerați imuni.

Atenţie. Vaccinul pentru oreion este furnizat cu un diluant. Utilizați numai acest diluant pentru reconstituire. Adăugarea de diluant u cu un conservant antimicrobian poate face vaccinul inactiv. Vaccinul se administrează în mod normal copiilor la vârsta de 15 luni și din nou la 2 până la 12 ani. Deoarece vaccinul pentru oreion este cultivat în mediu de ouă, pacienții alergici la ouă și produse din ouă se recomandau îngrijire. Date recente arată că persoanele care sunt alergice la ouă și produsele din ou nu reacționează la vaccinul oreionului.

PRODUSE COMBINATE (VACCINURI VIRALE POLIVALENTE)

Dacă două sau mai multe vaccinuri nu interferează unul cu celălalt, ele pot fi administrate sub formă de amestec (polivalent) pentru comoditate. Exemple de vaccinuri virale polivalente sunt rujeola-rubeola (MR), rubeola-oreion (RM) și pojarul -oreion-rubeola (MMR). MMR este indicat pentru imunizarea de rutină la 15 luni (nu se administrează la mai puțin de 1 an, cu excepția cazului în care copilul a fost expus sau nu are imunocompetență). Acest lucru se datorează faptului că Abs matern interferează cu dezvoltarea imunității la vaccin la copiii mici. Dacă ROR se administrează la mai puțin de 1 an, este necesară revaccinarea la vârsta de 15 luni.

VACCIN VARICELA [24 29]

Varicela este cauzată de virusul varicelo-zosterian. În fiecare an, aproximativ 3,5 milioane de oameni din Statele Unite, majoritatea copii . contract de varicela. Incidenta atinge varful intre 3 si 9 ani. Varicela provoacă o erupție generalizată, cu 300 până la 500 de leziuni asemănătoare veziculelor care apar pe scalp, față și trunchi. Simptomele includ pierderea poftei de mâncare, stare de rău și dureri de cap. Boala este de obicei benignă, dar poate duce la suprainfecție bacteriană, pneumonie, encefalită și sindromul Reye. Aproximativ 5 () până la 100 de copii anterior sănătoși mor din cauza bolii. Aproximativ 2% din toate cazurile apar la adulți, care au simptome mai grave decât au copiii.

Vaccinul pentru varicelă (Varivax. Merck) este derivat din virusul viu de la un copil cu varicelă naturală. Virusul a fost atenuat prin trecerea printr-o serie de culturi de cobai și celule umane. Preparatul final este un virus viu liofilizat, atenuat. Forma antigenului este virusul întreg. Tipul de antigen este proteina. Vaccinul este bine tolerat, având ca singure efecte secundare durerea și roșeața la locul injectării. Vaccinul a demonstrat un succes extraordinar în reducerea infecțiilor. Indicații arc

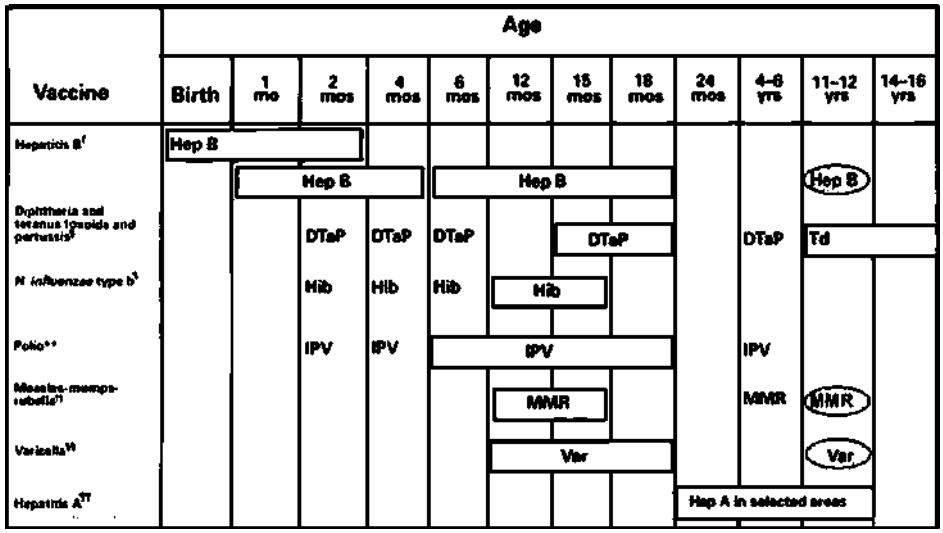
- Vaccinul este recomandat copiilor cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 12 ani, în doză unică.
- Adulții care sunt expuși la varicela trebuie să primească în continuare imunoglobuline varicelo-zosterice (VZIG).
- La persoanele în vârstă, vaccinul împotriva varicelei poate întări imunitatea la virusul varicelo-zosterian și poate preveni sau atenua atacurile de herpes zos ter (zona zoster).

VACCINURI ANTIHEPTICE“- [40]

Hepatita este un complex de boli care provoacă febră, greață, dureri abdominale, icter, insuficiență hepatică și deces. Există cinci tipuri recunoscute clinic (ABCD și E).

Vaccinul împotriva hepatitei A. Virusul hepatitei A (HAV; hepatită infecțioasă) provoacă o boală acută cu debut brusc.

TABELUL 7-6 Programul de imunizare recomandat pentru copilărie – Statele Unite ianuarie – decembrie 2000



c=3 Intervalul de vârste recomandate pentru mine

Vaccinul* poate fi administrat dacă dozele recomandate anterior au fost omise sau au fost administrate mai devreme decât vârsta minimă recomandată

Recomandat în state şi/sau regiuni selectate.

()n 22 octombrie 1999. Comitetul consultativ pentru practicile de imunizare (ACIP) a recomandat ca Rotashicld (rhesus rotavirus luciinc tciravnlcnt (RRV TV)| vaccinul mravinis, licenţiat de UNH, să nu mai fie utilizat în United Stores *fMMWR,* Vol. 4.19.6 noiembrie) Parents, 4.119. mint liniştit că copiii care primesc; vaccinul împotriva rotavirusului înainte de iulie 1999 nu prezintă acum un risc crescut de intussuscepţie

„Acest program indică vârstele recomandate de Ihc pentru administrarea de rutină a vaccinurilor licenţiate pentru copilărie începând cu 1 noiembrie 1999. Orice închidere care nu a fost administrată la Ihe tccmnnicndcdar: ar trebui să i se administreze o vaccinare de „recuperare la orice vizită ulterioară, atunci când este indicat şi fezabil. Vaccinurile suplimentare pot fi autorizate şi recomandate în timpul anului, orice componente ale combinaţiei animate pot fi indicate oricând vaccinurile şi combinaţia utilizată sunt indicate oricând. Celelalte componente ale vaccinului nu sunt contraindicate. Furnizorii trebuie să consulte prospectele producătorilor pentru recomandări detaliate**

Sugarii cornul antigenului de suprafaţă al hepatitei B (mama HlisAghnegMtRe) trebuie să primească prima doză de vaccin împotriva hepatitei B (Hep B) la vârsta de 2 luni. A doua doză a administrat-o la o lună după prima doză. A treia doză trebuie administrată la cel puţin 4 luni după prima doză şi la cel puţin 6 luni după prima doză, la cel puţin 2 luni. corn la mamele IIBsAg-pozitive ar trebui să primească Hep B şi 0,5 ml imunoglobulină pentru hepatita B (HBIG) în decurs de 12 ore de la hinh, la iih separat. A doua doză este recomandată la vârsta de 1-2 luni, iar a treia doză la vârsta de 6 luni. hh»nd trebuie extras la naştere pentru a determina starea HBsAg a mamei, dacă testul HBsAg este pozitiv, copilul trebuie să primească HBIG cât mai curând posibil < cel târziu la vârsta de 1 săptămână) Toţi copiii şi adolescenţii (până la vârsta de 18 ani) care nu au fost vaccinaţi împotriva hepatitei B pot începe să înceapă să se vaccineze în timpul oricăror părinţi care au fost vaccinaţi în zone speciale; lume în care infecţia cu virusul hepatitei B este moderat o endemică.

„A patra doză de vaccin antidifteric şi tetanic şi vaccinul pertussis acelular (DTaP) poate fi administrată încă de la vârsta de 12 luni, cu condiţia ca 6 luni să aibă trecută a treia doză şi copilul este puţin probabil să revină la vârsta de 15-18 mcmlhs. cel puţin 5 yeais au trecut site-ul; ultima do*e a toxoidelor difterice şi tetanice şi a vaccinului pertussis (DTP). DTaP. Atoxinele difterice şi tetanice (DT>. Rapelul Td* de rutină ulterioară este recomandat chiar şi 1 (1 an).

[Tlu<* *lltn ttttttflu\ influenţă* de tip b (Hih) vaccinurile conjugate sunt autorizate pentru utilizare infnnt. Dacă vaccinul conjugat Hih (PRP-OMPXPedvoxHIB sau ComVax (Merck]) nadnuutercel la vârsta de 2 luni şi 4 luni, nu este necesară o doză la vârsta de 6 luni. Deoarece Mudies clinice la sugari au demonstrat că utilizarea produselor combinate sonice ma) n-ducc un răspuns imunitar mai scăzut la componenta principală a vaccinului/ combinaţia nu ar trebui să fie utilizate pentru produsele combinate de vaccin HiD. vaccinarea la sugari la vârsta de 2, 4 sau 6 luni, fără a fi aprobată de Food and Drug Administration pentru aceste vârste.

••Pentru a elimina riscul de poliomielita paralitică asociată vaccinului (VAPP). un program de vaccin poliovirus complet inactivat (IPV) este acum recomandat pentru câteva vaccinări de rutină poho în Statele Unite. Toţi copiii ar trebui să primească patru doze de II'V, la vârsta de 2 luni, la vârsta de 4 luni între 6 şi 18 luni şi între 4 şi t yeais. Vaccin antipoliovirus oral (OPVH, dacă este disponibil! Se poate utiliza numai în următoarele circumstanţe speciale*: I) campanie de vaccinare în masă* pentru controlul focarelor de virus paralitic: 2) copii nevaccinaţi care vor călători în <4 săptămâni în zone unde poliomielita este nedemică sau epidermică: şi 3) copiii părinţilor care nu acceptă vaccinul recomandat. Copiii părinţilor care nu au primit numărul recomandat de injecţii cu vaccin pot primi OPV numai pentru a treia sau a patra doză sau pentru ambele; în situaţia ib, bcallh-cidc pmviilcrs ar trebui să administreze OPV numai după ce a discutat despre riscul de VAPP cu părintele* sau cu persoana îngrijită. În timpul tranziţiei la un program ull-IPV, au fost emise de către Academia Americană de Pediatrie *iPcdunrk-t* reettr mcndaţii pentru utilizarea consumabilelor OPV rămase în cabinetele şi clinica medicilor* . Vol 104, No 6Dr cembcr 1999).

A doua doză de rujeolă, oreion şi rubeola saccină (MMR) este recomandată în mod obişnuit la vârsta de 4-6 ani*, dar poate fi administrată în timpul oricărei vizite, cu condiţia ca săptămânile Irani să fi trecut de la primirea primei doze şi ca ambele doze să fie administrate începând cu vârsta de 12 luni sau după. Cei care anterior nu au primit secom.' doza ar trebui să completeze programul nu mai târziu de vizita de rutină la un furnizor de asistenţă medicală la vârsta de 11-12 ani

[[Varicela I Var) este recomandat la orice vizită de la sau după prima zi de naştere pentru copiii susceptibili, de ex. cei cărora le lipseşte un istoric sigur de varicelă (aşa cum este considerat de către furnizorul de servicii medicale) şi care nu au fost vaccinaţi. Persoanele susceptibile cu vârsta > 13 ani* trebuie să primească două doze administrate timp de cel puţin 4 săptămâni.

^ Vaccinul împotriva hepatitei A (Hepatita A) este recomandat pentru utilizare în anumite state şi regiuni. Informaţiile sunt disponibile de la autorităţile locale de sănătate publică şi *MMWR.* Vol 48. Nr RR 12.Octombrie I. 1999.

Numele comerciale Uscot şi sursele comerciale IS (sau doar identificarea printre documente nu constituie sau implică aprobarea CDC sau a Departamentului de Sănătate şi Scr uman al SUA

Sursa: Comitetul consultativ pentru practicile de imunizare (ACIP). Academia Americană a Medicilor de Familie < AAFP) şi Academia Americană nf Pediatrie (AAP).

Sunt necesare aproximativ 15 până la 50 de zile de incubație înainte ca boala să devină vizibilă clinic. Semnul principal este icterul. Boala durează câteva săptămâni și este urmată de o recuperare completă. Hepatita A se transmite atunci când virusul este administrat pe cale orală. Calea fecal-oral și contactul apropiat, alimentele nespălate și apa contaminată reprezintă majoritatea căilor de transmitere. Calea sexuală anal-orală este, de asemenea, o cale de răspândire. Copiii sub vârsta de 3 ani frecvent nu prezintă simptome, dar pot transmite boala adulților din centrele de îngrijire a copiilor. O injecție cu imunoglobuline pentru hepatita A este o modalitate de a preveni boala, dar este eficientă doar timp de aproximativ 30 de zile.

Vaccinul împotriva hepatitei A (Havrix) este un preparat inactivat care este produs prin propagarea virusului în celule diploide umane cultivate și apoi este inactivat cu formol. Forma antigenului este virușI întregi lizați. Tipul de antigen este proteina. Cursul de imunizare implică două injecții pe o perioadă de 4 săptămâni și un rapel la 12 luni după prima injecție. Indicațiile sunt

- Persoane care călătoresc în afara Statelor Unite, cu excepția Austra lia, Canada. Japonia, Noua Zeelandă și Europa de Vest
- Persoane cu boală hepatică cronică
- Persoane care locuiesc într-o zonă de focar
- Persoane care injectează medicamente
- Persoane care desfășoară activități sexuale cu risc ridicat
- Lucrătorii de îngrijire a copiilor care îngrijesc copii sub 2 ani
- Țările în curs de dezvoltare cu o salubritate slabă

Efectele secundare sunt minore și de obicei limitate la durere la locul injectării și febră.

Vaccinul împotriva hepatitei B. Virusul hepatitei B (VHB), cruza hepatitei serice, este o boală mult mai insidioasă, cronică, transmisă prin ace, contact cu mucoasele, sânge sau activitate sexuală cu risc ridicat. Cel mai mare risc de contracție a hepatitei B este în rândul consumatorilor de droguri intravenoase. Boala pe care a asociat-o cu ciroza și cancerul hepatic. Există aproximativ MII.OOO cazuri noi raportate pe an în Statele Unite; eu astea. 10% devin purtători, o cincime mor de ciroză și 1.000 mor de cancer la ficat. Vaccinul împotriva hepatitei B a fost introdus mai întâi în 1981. Inițial, a fost preparat ca un vaccin neactivat din plasmă de purtători și/sau donatori umani, cu titru ridicat, verificați cu atenție. În 1986, a fost introdus pe piață vaccinul ADNr (ADNr) (Engerix B. Recombivax). Vaccinul ADNr conține numai subunități itale și poate fi utilizat cu imunoglobulinei hepatitei B într-un cadru postexposurc pentru a crește capacitatea gazdei de a rezista infecției. La adulți, trei doze ar trebui să fie cuptor,aid. l. si 6 luni. La copii, vaccinul se administrează la naștere, la 1 lună și la 9 luni. Administrarea poate fi khyed la copiii prematuri al căror sistem imunitar nu este complet dezvoltat. Dacă nu este imunizat la naștere, copilul ar trebui să sosească trei doze până la 18 luni. In cazul in care mama este pozitiva 'ithepatita B. vaccinul plus imunoglobulina trebuie le administrat la sau la scurt timp dupa nastere. Vaccinul are un efect de 95%. cand este de obicei fără efecte secundare. Au fost identificate un număr de grupuri cu risc ridicat : lucrătorii din domeniul sănătății, lucrătorii din domeniul sănătății stutat, persoanele care trăiesc în medii cu risc ridicat. și stomatologi. Ei ar trebui să primească un curs cu trei doze de vaccin. În cele mai multe alte cazuri, un medic poate judeca

indiferent dacă pacientul prezintă sau nu risc crescut. Efectele secundare ale vaccinului sunt minore.

Vaccinul împotriva hepatitei C. Virusul hepatitei C (VHC) a fost odată numit hepatită non-A. non-B, dar a fost recunoscut ca o entitate separată. Infecția cu VHC se răspândește în primul rând pe cale parenterală (transfuzii) și spre deosebire de VHB. transmiterea maternă fetală și sexuală sunt mai puțin frecvente. Infecția acută poate prezenta puține simptome: mai puțin de 25% dintre pacienți dezvoltă hepatită în general. Administrarea de interferon alfa (IFN-a) în timpul fazei acute precoce poate vindeca majoritatea pacienților. Din păcate. 50 până la 60% dintre cei cu infecție cu VHC dezvoltă hepatită cronică. Acest lucru se manifestă adesea prin creșteri periodice ale nivelului enzimelor hepatice. Ciroza se dezvoltă în 20% din infcctele cronice; aceasta necesită de obicei 15 până la 20 de ani pentru a se dezvolta. Pacienții cu VHC sunt expuși riscului de carcinom hepatocelular. Estimările sunt că în Statele Unite apar între 150.000 și 170.000 de cazuri noi pe an. Utilizatorii de droguri intravenoase , pacienții cu transfuzii și lucrătorii din domeniul sănătății sunt cei mai expuși riscului.

Dezvoltarea unui vaccin HCV sa dovedit dificilă, dar a fost realizată în 1998. Există 15 genotipuri, iar virusul își modulează antigenele în corpul gazdei. Se spune că promite o nouă abordare care utilizează material genetic din virus, analogă cu cea a vaccinului antigripal . [4, 1]

Hepatita E. Virusul hepatitei E (HEV) provoacă boală care nu se poate distinge clinic de hepatita A. Simptomele includ stare de rău, nerexie. dureri abdominale, simptome asemănătoare artritei . si febra. Distingerea HEV de HAV trebuie făcută genetic. Perioada de incubație este de 2 până la 9 săptămâni. Boala este de obicei ușoară și se rezolvă în 2 săptămâni, fără sechele. Rata mortalității este de 0,1 până la l %. cu excepția femeilor însărcinate, unde rata crește la 20%. Nu au fost raportate focare în Statele Unite din 1996. În prezent, nu există un vaccin împotriva HEV.

VACCINUL ROTAVIRUS

În curând va fi inclus un nou vaccin împotriva rotavirusului în programul de imunizare recomandată pentru copilărie. Acest vaccin este folosit pentru a oferi imunitate împotriva rotavirusului, cea mai frecventă cauză de diaree severă la copiii din Statele Unite. Toți copiii au cel puțin o infecție cu rotavirus în primii 5 ani de viață și există aproximativ 20 de decese pe an în această țară. Copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 24 de luni au cele mai mari rate de boli severe și spitalizare. Vaccinul rotavirus este un vaccin oral, administrat într-o serie de trei doze. Se recomanda ca vaccinul sa fie administrat la varsta de 2. 4. si 6 luni. Cel mai frecvent efect secundar pare să fie febra.

Vaccinuri bacteriene* [1] ***

VACCIN PERTUSSIS

Pertussis, cunoscută și sub numele de tuse convulsivă, este o infecție foarte transmisibilă cauzată de *Bonletellu pertussis. B. per tussis* produce o endotoxină care provoacă un spectru de simptome la o gazdă. Pertussis apare în principal la copii și nu există un tratament eficient odată ce boala devine manifestă.

Bordeiellti atacă mucoasa traheală și provoacă iritații extreme. Răspunsurile inflamatorii produc „inspirația zguduitoare" caracteristică asociată cu per tussis. Țesuturile umflate și iritate pot duce la sufocare la copii. Tusea poate dura luni de zile și este adesea numită „tuse de o sută de zile". Aproximativ 4.200 de cazuri de per tussis apar anual în Statele Unite. Pertussis este cel mai periculos pentru bebeluși (sub 1 an). Chiar și cu cea mai bună îngrijire medicală de susținere, apar complicații. Cel puțin 50% dintre pacienții cu pertussis trebuie internați. 16% fac pneumonie. 2% dezvoltă convulsii, iar eu din 200 de bebeluși mor sau am complicații pe tot parcursul vieții.

Vaccinul antipertussis a fost foarte controversat în ultimii ani. Vaccinul inițial a constat din cilli uciși pertussis ba *(B. pertussis)* și a fost considerat oarecum „murdar". Efectele secundare, cum ar fi febra și convulsiile au fost frecvente, iar autoritățile sanitare din Statele Unite. Japonia și Regatul Unit

au decis că riscul de a elimina vaccinul cântărește riscul de a contracta boala. În toate aceste trei țări, vaccinul antipertussis a fost eliminat din - programele de imunizare de rutină. Aproape imediat, pertus sis. care au fost ținute în frâu, au început să apară în epidemii . În 1992. a fost dezvoltat un nou vaccin care constă din fracții bacteriene, combinate cu anatoxinele tetanice și difterice. Acest vaccin, numit Accll-Immunc. sau DTaP, este sigur și extrem de eficient și a fost adăugat la programul de imunizare de rutină. Vaccinul este adsorbit și este utilizat pentru imunizarea de rutină ca preparat polivalent difteric -tetanos-pertussis (DTP) (la 2. 4. 6. și 15 luni și la 4 până la 6 ani). Vaccinarea pertussis este recomandată pentru majoritatea copiilor. Există, de asemenea, pe piață un vaccin antipertussis cu celule întregi (DTwP) difteric-tetanos-pertussis, dar se consideră că are efecte secundare mai mari decât DTaP. În cele din urmă, un preparat de vaccin DTaP/Hib este pe piață și este recomandat pentru utilizare doar ca a patra doză din serie. În prezent, singurul indiciu este

- **Inducerea imunității active împotriva toxinelor difterice și tetanos și a pertussis de la vârsta de 6 săptămâni până la a șaptea aniversare**

HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIP B (Hib-CV)

H. influenzae tip B (Hib) cauzează cel mai frecvent tip de meningită bacteriană și este o cauză majoră a bolilor sistemice la copiii sub 6 ani. Șansele de a contracta boala sunt de aproximativ I la 200. Dintre acești contractați. 60% dintre toți pacienții dezvoltă meningită, în timp ce 40% prezintă semne sistemice. Hib este o problemă enormă în centrele de zi . unde riscul de a contracta boala este de 4(X) ori mai mare decât în populația generală. Hib are o rată de mortalitate de aproximativ 10% și o treime din toți supraviețuitorii au un fel de leziuni permanente, cum ar fi pierderea auzului, orbirea sau tulburările de vedere. Hib poate provoca, de asemenea, o inflamație a gâtului care duce la sufocare sau ureche fatală. articulații și infecții ale pielii.

Hib-CV este o polizaharidă capsulară sterilă, liofilizată, din vaccinul Hib, conjugată la diferite fragmente de proteine. Tipul de antigen este proteina lo conjugată cu polizaharidă (fosforibozil ribitol fosfat). Conjugarea produce un răspuns mai puternic, de durată mai lungă prin adjuvantul ef

fect. Hib-CV este sigur și aproape complet eficient și i; o parte obligatorie a programului de imunizare a copilăriei Diferitele forme de Hib-CV de pe piață nu sunt echivalente în mod generic. Indicațiile sunt

- **Inducerea imunității active dobândite artificial împotriva bolilor invazive cauzate de Hib încapsulat**
- **Imunizarea de rutină a tuturor copiilor începând cu vârsta de 2 luni. recomandat în Statele Unite**
- **Imunizarea grupurilor de risc, inclusiv copii nllendinj centre de zi, persoane cu statut socio-economic scăzut, contacte casnice cu cazuri de Hib**

VACCIN TUBERCULOZĂ

Tuberculoza (TB) este o boală gravă cauzată de *Mycabaete rititii titherciilosis.* Organismul se stabilește în plămâni și formează abcese cu pereți care protejează bâcleriul de sistemul imunitar. Boala este diagnosticată printr-o radiografie toracică. Până în anii 1940. persoanele cu TBC au fost trimise la sanatorii, spitale speciale pentru izolarea bolnavilor de TBC. Vaccinul este denumit vaccin bacilul Calmette-Guerin (BCG) și este o tulpină vie/atenuată de *Mycobacterium bovis.* Forma antigenică este întreaga bacterie, iar tipul de antigen este proteina. Vaccinul are o eficacitate îndoielnică și a fost considerat eficient doar între 50 și 77%. Această durată de protecție este foarte discutabilă. Incidența TB în Statele Unite este atât de scăzută încât vaccinul este net indicat în majoritatea cazurilor. Indicațiile sunt

- **Inducerea imunității active dobândite artificial împotriva .V *tuberculosis* var. riscul de complicații grave de la tuberculoză este mai *scăzut***
- **Recomandat pentru sugari și copii cu test cutanat PPD negativ cu risc ridicat de expunere intimă și prelungită la pacienții tratați persilenți sau tratați ineficient cu tuberculoză pulmonară infect™**
- **Persoanele care sunt expuse în mod continuu la pacienți cu tuberculoză - care au micobacterii rezistente la izoniazidă și rifampină an) care nu pot fi îndepărtate de la sursa de expunere**
- **Lucrătorii din domeniul sănătății într-un mediu în care o proporție ridicată de izolate de *M. tuberculosis* sunt rezistente atât la isoninl (INHi și rifampină, unde există o posibilitate mare de transmitere a infecției, cât și în care procedurile de control al infecției au eșuat).**

Un efect advers al vaccinului BCG include un test cutanat TB pozitiv. O veziculă roșie se formează în decurs de 7 până la 10 zile, apoi se ulcerează și se cicatrici în decurs de 6 luni. BCG este un vaccin viu, astfel încât nu poate fi administrat la pacienții cu imunosupresie, la pacienții cu arsuri sau la femeile însărcinate decât dacă sunt expuse (și chiar și atunci nu în primul trimestru).

VACCIN HOLERA

Holera este o boală cauzată de *Vibrio cholerae* care se prezintă ca diaree severă, apoasă, cauzată de secretele unei enterotoxine) de către serotipul 01 al *V. cholerae.* Boala apare în pandemii în India. Bangladesh. Peru și Latin Amenez Organismele nu invadează niciodată epiteliul enteric: în schimb, rămân în lumen și își secretă enterotoxina. Există aproximativ 17 gene asociate virulenței cunoscute necesare pentru colonizare și secreție de toxine. Diaree secretorie este cauzată de eliberarea unei enterotoxine numită *holera torr.* care este aproape identică cu enterotoxina *E. coli* . Este etc

format din cinci peptide de legare B și o peptidă catalitică A. Peptidele B se leagă de gangliozidul GMi de pe suprafața celulelor epiteliale, punând în mișcare o serie de evenimente care provoacă diaree. Vaccinul constă din celule întregi de V. *Meruebi* care au fost inactivate. Forma de antigen a vaccinului este bacteria întreagă, iar tipul de antigen este toxina proteică și lipopolizaharidă. Indicațiile sunt

- Inducerea imunității active împotriva holerei, cum ar fi la - persoanele care călătoresc sau locuiesc în zone epidemice sau endemice
- Persoane care locuiesc în zonele în care holera este endemică

VACCIN POLIZACHARID MENINGOCOC

Vaccinul meningococic este un vaccin inactivat compus din fragmente de polizaharide capsulare de *Neisseria meningit idis.* Există patru serotipuri de polizaharide reprezentate în vaccin: A. C. Y și W-135. Polizaharida de tip A constă dintr-un polimer de M-acetil-O-manozamină fosfat ; polizaharida din grupa C este în principal acid M-acetil-O-acetilneuraminic. Indicațiile sunt

- Inducerea imunității active împotriva tulpinilor selectate de *N. meningitidis*
- Recruți militari în timpul pregătirii de bază
- Bobocii de facultate și cei care locuiesc în cămine
- Călătorii în țări cu boală meningococică epidemică
- Contacte casnice sau instituționale ale celor cu boală meningococică
- Persoane imunodeprimate (HIV, 5. *imeimuinitie)*
- Pentru a elimina anumite focare de meningococ din grupa C

VACCIN PNEUMOCOC

Pneumococul este cunoscut și sub numele de *Streptococcus pneumoniae* ordiplococcus. Microorganismul se protejează de sistemul imunitar producând o polizaharidă capsulară care este foarte antigenică. Această polizaharidă este utilizată pentru prepararea vaccinului ik. Forma de antigen a vaccinului pneumococic este fragmentele de polizaharide capsulare, iar tipul de antigen este un amestec de polizaharide. Antigenul este 23-valent. Indicațiile sunt

- Inducerea imunității active împotriva bolii pneumococice cauzate de tipurile de antigen pneumococic incluse în vaccin (vaccinul protejează împotriva pneumoniei pneumococice , bacteriemiei pneumococice și a altor infecții pneumococice)
- Toți adulții de cel puțin 65 de ani
- Toate persoanele imunocompetente care prezintă un risc crescut de boală din cauza stărilor patologice
- Copii de cel puțin 2 ani cu boală cronică asociată cu risc crescut de boală pneumococică sau complicații ale acesteia

Toxoizi

Toxoizii sunt toxine detoxificate folosite pentru a iniția imunitatea activă (adică pentru a crea o antitoxină). Sunt produse în mod obișnuit prin tratarea toxinei cu formaldehidă. Sunt sigure și indiscutabil eficiente.

STARE DE BOALA

Toate aceste boli sunt produse nu de o bacterie, ci de o exotoxină produsă de acel organism. De exemplu.

exotoxine puternice sunt produse de *Coryitebaeterium diphtheritic* și *Clostridium tetuni.* Exotoxinele sunt cea mai gravă parte a bolii. În ambele stări de boală de mai sus, supraviețuirea nu conferă imunitate la infecțiile ulterioare . deci sunt necesare rapeluri de vaccin pe viață.

În difterie, exotoxina determină producerea unei pseudomembrane în gât; membrana adera apoi la amigdale. Organismul eliberează o exotoxină puternică care provoacă dureri de cap, slăbiciune, febră și adenită. Difteria severă are o rată a mortalității de 10%. Doar câteva cazuri pe an sunt raportate în Statele Unite.

Tetanusul este cauzat de o rană a pielii cu afecțiuni anaerobe la locul rănii. Este produsă o exotoxină puternică (tetanospasmină) care atacă sistemul nervos. Primul semn de boală este rigiditatea maxilarului; eventual maxilarul devine fix (lockjaw). Boala este în esență un spasm tonic persistent al mușchilor voluntari. Decesul din cauza tetanosului este de obicei prin asfixie. Chiar și cu un tratament de susținere, tetanosul este mortal în aproximativ 30% în Statele Unite. Recuperarea necesită spitalizare prelungită. Au fost raportate 50 până la 90 de cazuri pe an în Statele Unite din 1975. Nu există imunitate naturală la exotoxină. Regula generală este să urmați cu atenție programul de imunizare a copilăriei și să imunizați toate persoanele cu statut de imunizare îndoielnic . Adulții au nevoie de un rapel la fiecare 10 ani; pacienții care nu-și pot aminti ultimul lor sunt datorați pentru altul.

TOXOIDE UTILIZATE CLINIC

Toxoid tetanic adsorbit. Tetanusul este o boală cunoscută și sub numele de lockjaw. Organismul cauzal este bacteria anaerobă care formează spori *Clostridium tetuni.* Organismul din toxoid, toxoid tetanic adsorbit (T, adsorbit), este desemnat inactivat. Forma antigenului este tox oid. iar tipul de antigen este proteina. Acest toxoid durează aproximativ 10 ani. Se recomandă un rapel dacă este rănit sau la fiecare 5 ani. Alte reacții decât durerea la locul injectării sunt rare. Toxoidul tetanic fluid este recomandat doar persoanelor rare care sunt hipersensibile la adjuvantul de aluminiu.

Toxoid difteric și tetanic adsorbit. Acest lucru este recomandat copiilor sub 7 ani care nu ar trebui să primească vaccinul pertussis (denumit DT).

Toxoid tetanos și difteric adsorbit pentru adulți. Toxoid tetanos și difteric adsorbit pentru adulți (denumit Td) este pentru copii mai mari de 7 ani și pentru adulți. Are un nivel mai scăzut de toxoid difteric (1/15) deoarece copiii mai mari sunt mult mai sensibili la „D". Este folosit pentru - imunizarea elevilor.

DTP. DTP este toxoizi D și T cu vaccin antipertussis.

DTP Adsorbit. DTP adsorbit este utilizat pentru vaccinarea timpurie a sugarilor în doze repetate, începând cu 2 până la 3 luni.

Program de imunizare de rutină pentru copilărie

Tabelul 7-6 prezintă Programul de imunizare de rutină a copiilor formulat de Comitetul Consultativ pentru Imunizare.

Practici nizmion (2(XX)j. Acest program trebuie urmat pentru toți copiii și adulții tineri, indiferent de circumstanțele economice.

REFERINȚE

1. Grabenstein. J. I).: Immunofxi.s. St. Louis. MO. Fapte şi comparaţii, 2002. pp. 3-8.
2. Shen. W.-G.. şi Louie. SG: Imunologie pentru studenţii la farmacie. Newark. NJ. Harwood Academic Publishers, 2000, p. 2.
3. Shen. W.-G.. şi Louie. SG: Imunologie pentru studenţii la farmacie. Newark. NJ. Editura Academică Harwood. 2000. str. UKI I.
4. Sala. P. I).. şi Taint, J A.: Funcţia şi evaluarea sistemului imunitar. În Di Piro. JT. et al. teds.). Farmacoterapia, o abordare fiziopatologică. al 3-lea cd. Norwalk. CT. Appleton şi Lange. 1997. pp. 1(47-1660 (şi referinţele din acestea).
5. Cremers, N.: Antigeni, anticorpi şi complement: natura şi interacţiunea lor. În Burrows, W (ed.b Textbook of Microbiology. 20th cd. Philadelphia. WB Saunders. 1973, pp. 303-347.
6. Uder. P.: Sei. A.m. 247:72-83. 1982
7. Gilbert. P.: Fundamentele imunologiei. În Hugo. WB.şi Russell. AD (eds.). I > Microbiologie harmaccutical. al 4-lea cd. hndon. Blackwell. 1987
8. Bussen. PD: Sei. A.m. 246:82-95. 1981.
9. Capota. L: Sistemul imunitar. În Alberts. B..ct al. (eds.). Biologia moleculară a celulei. New York. Ghirlandă. 1983. p. 95-1012.
10. Sprcnt. J.: Cell 76:315-322. 1994.
11. Plotkin. SL. şi Plotkin. SA. O istorie shon de vaccinare. În Ploikin. SA, si Monintcr. EA. Jr. (eds.). Vaccinuri. Philadelphia. WB Saunders, 1988.
12. Hopkins. DR: Prinți și țărani: Variola în istorie. Chicago, University of Chicago Press. 1983. p. 1.
13. CDC MMWR 43:1-3. |W.
14. CDC: MMWR 44:937-943. 1996.
15. CDC-MMWR 41:103-107. 1992.
16. Barker. W. H.. şi Mullolly. JP: JAMA 244:2547-2549. 1980.
17. CDC: MMWR 40:700-708; 709-711. 1991.
18. CDC: Informații privind imunizarea. Poliomielita. 9 martie 1995.
19. CDC: MMWR 40:1-94. 1991.
20. CDC:. MMWR 43:3-12. 1994.
21. CDC: MMWR 45:304-307. 1996.
22. CDC: MMWR 31:617-625. 1982.
23. CDC: MMWR 39:11-15. 1991.
24. Vaccinul viu Varivax varicelă (OKA/Mcrck) informații de prescriere . Darmstadt, Germania. Merck & Co., 1995.
25. Vaccin Varivax (recombinant OKA varicela zoster) gata de prescripție. Recomandări și proceduri Merck & Co. Merck & Co. House Organ. 1996.
26. Alb. CJ: Pcdiatr. Infecta. Dis. 11:19-23. 1992.
27. Lieu, T. A., şi colab.: JAMA 271: 375-381. 1980.
28. Hallorun. EU: Am. J. Epidemiol. 140:81-104. 1994.
29. Hadler, S. C.: Ann. Intern. Med. 108:457-158, 1988.
30. Rcvclle. A.: FDA Electronic Bull. Bord. 17 martie 1995. p. 95.
31. Grabcnstein. JD: Immunofucls. Sf. Lewis. MO. Fapte şi comparaţii . 2002. p. 152-169.
32. Innis. B. t..: JAMA 271:1328-1334. 1994.
33. Revclle. M.; Bull electronic FDA. Bord. 22 februarie 1995. Rapoartele FDA. 27 februarie 1995. p. 5-6.
34. Modifica. M. J. şi colab.: JAMA 263:1218-1222. 1990.
35. Tratamentul cu interferon pentru hepatita B şi C. American Liver Foundation http^/www .gastro.com.
36. Virusul hepatitei C. Buletin informativ Bus Bytes L Dee. 27. 1994.
37. Catarg. E. E.. şi Alter, MJ: Semin. Virol. 4:273-283. 1993.
38. Hodder. S. L.. şi Mortimer. EA: Epidemiol. Apoc. 14:243-267. 1992.
39. Rappuolk R.. şi colab.: Vaccine 10:1027-1032. 1992.
40. Englund. J., el al.: Pediatrics 93:37-43. 1994.
4L bine. P.. şi Chen. RAM. J. Epidemiol. 136:121-135. 1992.
42. Academia Americană de Pediatrie Comitetul pentru Boli Infecțioase* Pediatrie 92:480-488.1993.
43. Rietschel. E. T.. şi Brade. H.: Sei. A.m. 257:54-61. 1992.
44. CDC: MMWR CDC Suntill. Sum. 41:1-9. 1992.

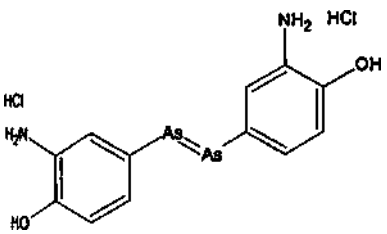
CAPITOLUL 8

Agenți antiinfecțioși

JOAN M. BEALE, JR.

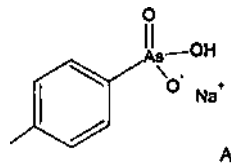
Istoria lucrărilor de prevenire a infecției bacteriene poate fi urmărită încă din secolul al XIX-lea, când Joseph Lister (în 1867) a introdus principii antiseptice pentru utilizare în chirurgie și leziuni posttraumatice. [1] A folosit fenol (acid carbolic) ca spălare pentru mâini, ca spray pe un loc de incizie și pe bandaje aplicate pe răni. Principiile lui Lister au determinat o scădere dramatică a incidenței infecțiilor postoperatorii.

În jurul anului 1881 și continuând până în 1900. microbiologul Paul Ehrlich, un discipol al lui Robert Koch, a început să lucreze cu un set de coloranți antibacterieni și arsenice organice antiparazitare. Scopul său a fost să dezvolte compuși care păstrează activitatea antimicrobiană în detrimentul toxicității pentru gazda umană; i-a numit pe agenți că a căutat „gloanțele magice". La momentul în care Ehrlich și-a început experimentele, existau doar câțiva compuși care puteau fi utilizați în tratarea bolilor infecțioase și niciunul nu era foarte util în tratamentul infecțiilor severe Gram-pozitive și Gram-negative. Ehrlich a descoperit că coloranții și arsenicalele pot colora *selectiv celulele țintă* și că proprietățile antimicrobiene ale coloranților sunt paralele cu activitatea de colorare. Această descoperire a fost prima demonstrație a *toxicității selective,* proprietatea anumitor substanțe chimice de a ucide un tip de organism fără a dăuna altuia. Toxicitatea selectivă este principiul principal al chimioterapiei antimicrobiene moderne, iar descoperirea seminală a lui Ehrlich a deschis calea pentru dezvoltarea sulfonamidelor și penicilinelor și elucidarea mecanismelor toxicității *lor* selective. Înainte de studiile lui Ehrlich, proprietățile antimicrobiene *locale* ale fenolului și iodului erau bine cunoscute, dar singurii agenți *sistemici utili* erau remediile pe bază de plante china pentru malarie și ipecac pentru dizenteria amibiană. Descoperirea lui Ehr Lich a compusului 606. medicamentul antisifililic eficient Salvarsan. [2,1] a reprezentat o descoperire în tratamentul unei boli grave, netratabile anterior.



Până în anii 1920. cei mai de succes agenți antiinfecțioși »etc pe baza elementului de grup UB mercur și a elementelor de grup VA arsenic și antimoniu. Atoxil (arsani de sodiu tardiv, arsfenami ne) a fost folosit pentru boala somnului. [4] Anumiți coloranți, cum ar fi violetul de gențiană și albastrul de metilen, s-au dovedit, de asemenea, oarecum eficienți, la fel ca și câțiva congeneri chimici ai moleculei de chinină. Unii dintre acești agenți

a reprezentat realizări semnificative în terapia antiinfecțioasă . dar aveau și unele limitări importante. Toxicitatea metalelor grele după tratamentul cu mercur, arsenic și antimoniu a limitat sever utilitatea agenților care conțin aceste elemente.



Arsphenamine

Chiar înainte de 1950. s-au făcut progrese mari în terapia antiinfecțioasă. Sulfonamidele și sulfonele (acest capitol), compuși fenolici mai eficienți, cum ar fi hcxachlorofenc. compuși antimalarici sintetici (Capitolul 9). iar în armamentul terapeutic au fost introduse o serie de antibiotice (Capitolul 10).

Agenții antiinfecțioși pot fi clasificați în funcție de o varietate de scheme. Tipul chimic al compusului, proprietatea biologică și indicația terapeutică pot fi utilizate individual sau în combinație pentru a descrie agenții. În acest manual, o combinație a acestor scheme de clasificare este utilizată pentru a organiza agenții antiinfecțioși. Când mai mulți compuși divergenți din punct de vedere chimic sunt indicați pentru o anumită boală sau grup de boli, se utilizează clasificarea terapeutică, iar medicamentele sunt subclasificate în funcție de tipul chimic. Atunci când informațiile sunt cel mai bine unificate și prezentate într-un sistem de clasificare chimic sau biologic, ca pentru sulfonamide sau antibiotice antibacteriene, atunci se folosește unul dintre aceste sisteme de clasificare.

Acest capitol abordează o bază extrem de largă de agenți antiinfecțioși, inclusiv compuși locali (alcooli, fenoli, agenți oxidanți, compuși care conțin halogcn, agenți tensioactivi cationici, coloranți și mercuriali), conservanți, agenți antifungici, medicamente antibacteriene de sinteză, agenți antituberculoși și antihelminici. Alte capitole din acest text sunt dedicate antibioticelor antibacteriene (Capitolul 10). agenți antivirali (Capitolul II). și antibiotice antineoplazice (Capitolul 12).

Agenții antiinfecțioși care sunt utilizați local se numesc *germicide ,* iar în această clasificare există două subtipuri primare (vezi Tabelul 8-1) și o serie de alte definiții ale igienizării. Antisepticele sunt compuși care ucid *(-cid)* sau împiedică creșterea microorganismelor *(-statice)* atunci când sunt aplicate țesutului *viu.* Această avertizare de utilizare pe țesutul viu indică proprietățile pe care trebuie să le aibă antisepticul util. Antisepticul ideal trebuie să aibă o toxicitate suficient de scăzută încât să poată fi folosit direct pe piele sau răni; va exercita o acțiune letală rapidă și susținută împotriva microorganismelor (

TABELUL 8-1 Definiții și standarde pentru îndepărtarea microorganismelor

Anliwpsi*	Aplicarea unui agent pe țesutul viu în scopul prevenirii infeelionului
Deconiaminulion	Distrugerea sau reducerea marcată a numărului sau activității microorganismelor
Dezinfectare	Tratament chimic sau fizic care distruge majoritatea microbilor sau virușilor vegetativi, dar nu sporii, în sau pe suprafețele neînsufleție
Igienizare	Reducerea încărcăturii microbiene <pe o suprafață neînsuflețită prea nivelă considerată acceptabilă în scopuri de sănătate publică

Sterilizarea	Un proces menit să omoare sau să elimine toate tipurile de microorganisme, inclusiv sporii şi, de obicei, incluzând viruşi cu o probabilitate de supravieţuire acceptabil scăzută
Pasleurizaliun	Un proces care ucide microorganismele nesporulante prin apă fierbinte sau abur ut 65-KXrC

spectrul poate fi îngust sau larg în funcţie de utilizare). Agentul trebuie să aibă o tensiune superficială scăzută, astfel încât să se răspândească în rană; ar trebui să păstreze activitatea în prezenţa fluidelor corporale (inclusiv puroi), să nu fie iritant pentru ţesuturi. să fie nealergenic, să nu aibă toxicitate sistemică atunci când este aplicat pe piele sau pe membranele mucoase şi să nu interfereze cu vindecarea. Niciun antiseptic disponibil astăzi nu îndeplineşte toate aceste criterii. Câteva antibiotice, cum ar fi bacitracina, polimixina, sulfadi azina de argint şi neomicina, sunt slab absorbite prin piele şi mucoase şi sunt utilizate local pentru tratarea - infecţiilor locale; s-au găsit foarte eficienţi împotriva unor infecţii precum acestea. În general, însă,
utilizarea topică a antibioticelor a fost restricţionată de îngrijorarea cu privire la dezvoltarea tulpinilor microbiene rezistente şi posibilele reacţii alergice. Aceste probleme pot reduce utilitatea acestor antibiotice pentru infecţii mai grave.

Un *dezinfectant* este un agent care previne transmiterea infecţiei prin distrugerea microorganismelor patogene atunci când este aplicat pe *obiecte neînsufleţite.* Dezinfectantul ideal exercită o acţiune rapid letală împotriva tuturor microorganismelor şi sporilor potenţial patogene, are proprietăţi bune de penetrare în materia organică, împărtăşeşte compatibilitatea cu - compuşii organici (în special săpunurile), nu este inactivat de ţesutul viu, este necoroziv şi este plăcut din punct de vedere estetic (necolorează şi inodor). Medicamentele antiinfecţioase cu acţiune locală sunt utilizate pe scară largă de publicul neprofesionist şi sunt prescrise de membrii profesiei medicale (chiar dacă eficienţa multor agenţi nu a fost complet stabilită). Germicidul poate fi dăunător în anumite cazuri (adică poate întârzia vindecarea). Metode standardizate de evaluare şi comparare a eficacităţii germicidelor au fost dezvoltate abia recent.

Numeroase clase de compuşi divergenţi din punct de vedere chimic posedă proprietăţi antiinfecţioase locale. Unele dintre acestea sunt prezentate în Tabelul 8-2.

Cel mai important mijloc de prevenire a transmiterii agenţilor infecţioşi de la persoană la persoană sau din regiuni cu încărcătură microbiană mare, cum ar fi gura, nasul sau intestinul. la locurile potenţiale de infecţie este pur şi simplu *spălarea mâinilor.* De fapt, una dintre descoperirile tehnicii chirurgicale din 1801k a fost constatarea că incidenţa infecţiilor postoperatorii a scăzut dramatic dacă chirurgii şi-au spălat mâinile înainte de operaţie. Spălarea regulată a mâinilor se face în mod corespunzător, fără dezinfecţie, pentru a minimiza uscarea, iritaţia şi sensibilizarea pielii. S-oap simplu şi apa caldă îndepărtează eficient bacteriile. Dezinfectanţi pentru piele împreună cu săpun şi

TABELUL 8-2 Sterilanţi obişnuiţi şi domeniul lor de utilizare

	Bacteriile				Viruşi		Alte		
	Gram pozitiv	Gram - negativ	Spori acido-resistenti		Lipofil	Hidrofil	ciuperci	Chisturi de Amebic	Prionii
	+ 4 4	H4-	4	-	4		N / A	N / A	-
Alcooli (izopropunol. etanol)	4 44	4-44-	44	4	4	44	4	N / A	
Aldehide (glutaraldehidă, formaldehidă)	4 +4	4 4-			4		N / A	N / A	
Gluconat de clorhexidină	4 4 +		+ +	+ (pH 7,6)	4	4 (con înalt.)	4 4	4	- tt (con înalt. 1
Hipoclorit de sodiu, dioxid de clor									
Hexaclorofcnc	4-						—	-	
Povidone—lcxlinc	4- + +	44-4	4	4 (înalt con.)	4	-	4	4	-
Fenoli, amoniu cuaternar	+ + ■4	4 -4 ■!	*	-	4		N / A	N / A	
Agenţi oxidanţi puternici, crezoluri	4- 4- -I-	4 + /-			4	-	-	-	

apa sunt de obicei folosite ca scrubs chirurgical preoperator şi stcrilrinis pentru inciziile chirurgicale.

EVALUAREA EFICACITATII UNUI STERILANT

Evaluarea eficacității antisepticelor, dezinfectanților și altor sterilizanți (Tabelul 8-1). deși aparent simplă în principiu, este o sarcină extrem de complexă. Trebuie luate în considerare rezistența intrinsecă a microbilor, încărcătura microbiană, amestecul populației de microorganisme prezente . cantitatea și natura materialului organic prezent (de exemplu, sânge, fecale, țesut), concentrația și stabilitatea dezinfectantului sau sterilizantului. timpul și temperatura expunerii . pH-ul. și hidratarea și legarea agentului de suprafețe. Pe scurt, o serie de parametri trebuie luați în considerare pentru fiecare agent de sterilizare. iar testele experimentale pot fi dificile . Specific. pentru fiecare utilizare sunt definite teste standardizate de activitate. Toxicitatea pentru subiecții umani trebuie, de asemenea, evaluată . Agenția pentru Protecția Mediului (EPA) reglementează dezinfectanții și sterilizatorii, iar Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) reglementează antiseptice.

Există unele probleme cu utilizarea necorespunzătoare a acestor agenți. Antiseptic̨ele și dezinfectanții se pot contamina cu microorganisme rezistente (de exemplu, spori). *Pseudontomis neruginosa.* sau *Serratia tnarcescens* și poate transmite efectiv infecția. Majoritatea antisepticelor topice interferează într-o oarecare măsură cu vindecarea rănilor, așa că ar trebui să fie utilizate conform instrucțiunilor adecvate și pentru o lungime limitată de var.

ALCOOLI ŞI COMPUŞI ÎNFERIŢI

Alcoolii și aldehidele au fost folosite ca antiseptice și dezinfectanți de mulți ani. [5] Două dintre cele mai frecvent utilizate antiseptice și dezinfectanți sunt alcoolul etilic și izopropilic.

Potențele antibacteriene ale alcoolilor primari în culturile de testare de *Staphylococcus aureus)* cresc cu greutatea moleculară până la atingerea octanolului cu 8 atomi de carbon. În general, un atom de oxigen este capabil să solubilizeze șapte sau opt atomi de carbon în apă. Pe măsură ce lungimea lanțului Mol primar crește, interacțiunile lui van der Waals cresc. iar capacitatea de a pătrunde în membranele microbiene «crește. Pe măsură ce solubilitatea în apă scade, potența antimicrobiană aparentă scade odată cu greutatea moleculară. Ramificarea lanțului de alcool scade potența antibacteriană: forțele lui esker van der Waals generate de ramificare nu penetrează membranele celulelor bacteriene la fel de eficient. Potențele alcoolilor omerici scad în ordinea primar secundar > terțiar. În ciuda acestui fapt. 2-propanol (alcool izo-npilic) este utilizat comercial în locul n-propil co hoi. pentru ca este mai putin costisitor. Alcoolul izopropilic este mult mai activ decât alcoolul etilic împotriva creșterii vegetative, dar ambii alcooli sunt în mare parte ineficienți împotriva sporilor. Activitatea alcoolilor împotriva microorganelor se datorează capacității alcoolilor de a denatura Meine și carbohidrați importante.

ahol, USP. Etanolul (alcool etilic, rachiu de vin) este un ar. lichid incolor, volatil, cu gust arzător și a

miros plăcut caracteristic. Il este inflamabil, miscibil cu apa în toate proporțiile și solubil în majoritatea solvenților organici. Etanolul comercial conține —95% etanol în volum . Această concentrație formează un azeotrop cu apa care distilează la 78,2°C. Alcoolul este cunoscut de secole ca un produs al fermentației din cereale și din mulți alți carbohidrați . Etanolul poate fi preparat și sintetic prin hidratarea etilenei catalizată de acid sulfuric.

Comertul in. si folosirea. alcoolul din Statele Unite este strict controlat de Departamentul de Trezorerie, care a oferit următoarea definiție pentru „alcool": „Termenul *alcool* înseamnă acea substanță cunoscută sub numele de alcool etilic, oxid de etil hidratat sau spirt de vin, din orice sursă sau orice proces produs, având o dovadă de 160 sau mai mult și fără a include substanțele cunoscute în mod obișnuit sub numele de whiskey, brandy gin, whiskey.

Alcoolul denaturat este etanolul care a devenit inadecvat pentru utilizarea în băuturi intoxicante prin adăugarea altor substanțe. *Ulcaholul complet denaturat* conține alcool de lemn adăugat (metanol) și benzen și nu este potrivit pentru uz intern sau extern. *Alcoolul special denaturat* este etanolul tratat cu una sau mai multe substanțe, astfel încât utilizarea sa poate fi permisă într-un scop specializat. Exemple sunt iodul în alcool pentru tinctura de iod, metanol și alte substanțe în apă de gură și loțiuni pentru după ras și metanol în alcool pentru prepararea extractelor de plante.

Utilizarea medicală principală a alcoolului este externă, ca antiseptic, conservant, contrairitant ușor sau solvent. Alcoolul pentru frecare este folosit ca astringent, rubefacient și ca anestezic local ușor. Efectul anestezic se datorează acțiunii frigorifice evaporative a alcoolului atunci când este aplicat pe piele. Etanolul a fost chiar injectat lângă nervi și ganglioni pentru a atenua durerea. Are o potență narcotică scăzută și a fost folosit intern în formă diluată ca un sedativ ușor, un vasodilatator slab și un carminativ.

Alcoolul este metabolizat în corpul uman printr-o serie de oxidări:

$_{0H}$ **Alcool „**

Dehidrogenază

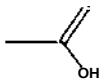
O

$_{HjC}$ **^ Aldehidă^** H **Dehidrogenaza**

Acetaldehida provoacă greață, vărsături și înroșire vasodilatatoare. Acest fapt a fost utilizat în terapia aversiunii cu medicamentul disulfiram. care blochează aldehiddehidrogenaza, permițând acumularea acetaldehidei.

Alcoolul este folosit în practica farmaciei pentru prepararea băuturilor spirtoase, tincturilor și extractelor fluide. *Spiritele* sunt preparate care conțin etanol ca unic solvent, în timp ce *tincturile* sunt amestecuri hidroalcoolice. Multe extracte fluide conțin alcool ca cosolvent.

H_3C Concentrația bactericidă acceptată de alcool de 70% nu este susținută de un studiu care a descoperit că ratele de distrugere a microorganismelor suspendate în concentrații de alcool între 60 și 95% nu au fost semnificativ diferite. [6] Concentrațiile sub 60% sunt, de asemenea, eficiente, dar sunt necesari timpi de contact mai lungi. Se pot folosi concentrații de peste 70%.

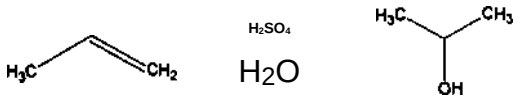


sigur pentru sterilizarea preoperatorie a pielii. [7] Alcoolurile sunt inflamabile și trebuie depozitate în locuri răcoroase și bine ventilate.

Etanol deshidratat, U5P. Etanolul deshidratat sau *etanolul subsolut conține* nu mai puțin de 99% g/g C;H $_S$ OH. Se prepară comercial prin distilarea azeotropă a unui amestec de etanocbenzen, cu prevederi pentru îndepărtarea eficientă a apei. Etanolul absolut are o afinitate foarte mare pentru apă și trebuie depozitat în recipiente bine închise. Această formă de etanol este folosită în principal ca reactiv chimic sau solvent, dar a fost injectată pentru ameliorarea locală a durerii în carcinoame și nevralgii. Alcoolul absolut nu poate fi ingerat deoarece rămâne întotdeauna niște benzen din distilarea azeotropă care nu poate fi îndepărtat.

Alcool izopropilic, USP. Izopropanolul (2-propanol) este un lichid incolor, volatil, cu un miros caracteristic și un gust ușor amar. Este considerat un înlocuitor potrivit pentru etanol în majoritatea cazurilor, dar nu trebuie ingerat. Alcoolul izopropilic este preparat comercial prin hidratarea acidului sulfuric-catalizare a propilenei:

Alcoolul formează un amestec cu fierbere constantă cu apă care conține 91% v/v de 2-propanol. Alcoolul izopropilic este folosit în primul rând ca dezinfectant pentru piele și pentru instrumentele chirurgicale. Alcoolul este rapid *bactericid* în intervalul de concentrație de la 50 la 95%. O concentrație



de 40% este considerată egală ca eficacitate antiseptică cu o soluție de etanol de 60% în apă. *Alcool izopropilic azeotrop. USP.* este utilizat pe tampoane de tifon pentru sterilizarea pielii înainte de injecțiile hipocrmice. Alcoolul izopropilic este, de asemenea, utilizat în produse farmaceutice și articole de toaletă ca solvent și conservant.

Oxid de etilenă. Oxid de etilenă. C $_;$H $_4$O. este un gaz inflamabil incolor care se lichefiază la I2°C. A fost folosit pentru sterilizarea echipamentelor medicale sensibile la temperatură și a anumitor produse farmaceutice care nu pot fi sterilizate termic într-o autoclavă. Oxidul de etilenă difuzează ușor prin materialele poroase și distruge foarte eficient toate formele de microorganisme la temperatura ambiantă."

CH $_2$ CH $_2$ Oxid de etilenă

Oxidul de etilenă formează amestecuri explozive în aer la concentrații cuprinse între 3 și 80% în volum. Pericolul de explozie este eliminat atunci când gazul este amestecat cu concentrații suficiente de dioxid de carbon. *Carboxida* este un sterilizant comercial care conține 10% oxid de etilenă și 90% dioxid de carbon în volum, care poate fi manipulat și eliberat în aer fără pericol de explozie. Sterilizarea se realizează într-o cameră etanșă, asemănătoare unei autoclave sau în pungi impermeabile la gaz.

Mecanismul acțiunii germicide a oxidului de etilenă implică probabil alchilarea grupărilor funcționale din acizi nucleici și proteine prin deschiderea nucleofilă a oxidului.

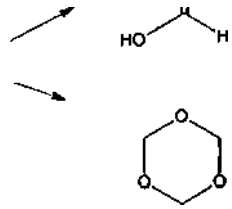
inel. Oxidul de etilenă este un agent de alchilare neselectiv și, ca atare, este extrem de toxic și potențial cancerigen. Trebuie evitată expunerea la piele și membranele mucoase, iar inhalarea gazului trebuie prevenită prin utilizarea unei măști respiratorii adecvate în timpul procedurilor de manipulare și sterilizare.

Aldehide

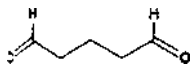
Soluție de formaldehidă, USP. Formalina este o soluție apoasă incoloră care conține oficial nu mai puțin de 37% g/v formaldehidă (HCHO). cu metanol adăugat la polimerizarea tardivă. Formalina este miscibilă cu apa și alcoolul și are o aromă înțepătoare caracteristică. Hida de formaldehidă suferă ușor oxidare și polimerizare, ducând la acid formic și, respectiv, paraformaldehidă, așa că preparatul trebuie depozitat în recipiente ermetic închise, cu lumină ușoară. Formalina trebuie păstrată la temperaturi peste 15°C pentru a preveni tulburarea, care dezvoltă temperaturi mai scăzute .

Acțiunea germicidă a formaldehidei este lentă, dar puternică . Se crede că mecanismul de acțiune implică alchilarea directă nespecifică a grupării funcționale nucleofile (amino, hidroxil și sulfhidril) în proteine și nuclei, acizi pentru a forma derivați de carbinol. Acțiunea formaldei hide nu se limitează la microorganisme. Compusul ► iritant pentru mucoase și provoacă întărirea pielii. Ingestia orală a soluției duce la tulburări gastro-testinale severe. Dermatita de contact este frecventă cu forma lin. iar formaldehida pură este suspectată a fi cancerigenă

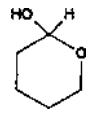
Soluție dezinfectantă cu glutaraldehidă, USP. Aldehida Glnt (Cidex. o



dialdchidă cu 5 atomi de carbon) este utilizată ca soluție dilux pentru sterilizarea echipamentelor și instrumentelor care nu pot fi autoclavate. Glutaraldehida comercială este o soluție alcalină sinh lizcd tn. Preparatul constă de fapt din două componente, glutaraldehidă și tampon, care ar; amestecate împreună imediat înainte de utilizare. Soluția activată conține 2% glutaraldehidă tamponată cu pH 7,5 până la 80 Soluțiile de glutaraldehidă stabilizate păstrează peste 80% din activitatea inițială la 30 de zile după preparare? în timp ce soluțiile alcaline nestabilizate își pierd aproximativ 44% din acțiune după 15 zile. La pH mai mare (>8,5). glutaraldehida rapidă!) polimerizează. Soluții nebufcreate de glutaraldehidă m acide, posibil din cauza unui proton acid pe forma hemiacetală ciclică. Soluțiile acide au activitate sporicidă stabilă a liliecilor.



Glutaraldehyde



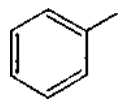
Glutaraldehyde Hemiacetal

FENOLI ȘI DERIVAȚI LOR

Fenol. USP. rămâne standardul cu care se compară activitatea majorității substanțelor germicide. *Coeficientul fenolului* este definit ca raportul dintre o diluție a unui dezinfectant de testat dat și diluția fenolului care este necesară pentru a ucide în aceeași măsură) o tulpină de *Salmonella typhi* în condiții de timp și temperatură complet controlate. Ca exemplu . dacă diluția unui dezinfectant de testare este cu 10-fuld mai mare subțire diluțiun uf phenul. coeficientul de fenol este 10. Evident, coeficientul de fenol al fenulului în sine este 1,0. Testul coeficientului fenol are multe dezavantaje. Fenolii și alte germicide nu ucid microorganismele în mod uniform, astfel încât vor apărea variații ale coeficientului de fenol. În plus, condițiile utilizate pentru efectuarea testului sunt dificil de reprodus cu exactitate, astfel încât este de așteptat o variabilitate mare între diferitele măsurători la mijlocul laboratoarelor. Prin urmare, coeficientul fenolului poate fi nesigur.

O serie de fenoli sunt de fapt bactericide mure decât fenolul însuși. Înlocuirea cu grupări alchil, arii și halogen (în special în *parapoziție*) crește intens bactericidul. Grupările alchil cu catenă liniară sporesc activitatea bactericidă mai mult decât grupările ramificate. Fenolii alchilați și esorcinolii sunt mai puțin toxici decât compușii de bază, în timp ce pretind proprietăți bactericide. Fenolii denaturează rotcinele bacteriene la concentrații scăzute, în timp ce liza membranelor celulare bacteriene are loc la concentrații mai mari.

***Fenol, USP.* Fenolul (acidul carbolic) este un material cristalin roz incolor până la al, cu un „miros medicinal'' caracteristic. Este solubil în cantitatea de 1 parte până la 15 părți »Ea. foarte solubil în alcool și sulublc în metanol și Joi (salicilat de fenil).**

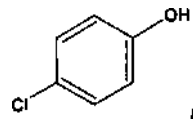


Fenolul prezintă activitate germicidă (protoplasmatică generală), este caustic pentru piele, exercită efecte anestezice locale și se dilucază până la distrugerea țesuturilor și dermatită.

Sir Joseph Lister a introdus fenolul ca antiseptic chirurgical în 1867. și este încă folosit ocazional ca antipruriginos în loțiunile de calamină i^nolate (concentrații de la 0,1 la 1,0%). O soluție 1'1 de fenol în glicerină a fost folosită pentru a cauteriza rănile de moară. Fenolul este aproape învechit ca antiseptic și iinfectant.

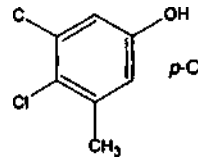
***jguified Phenol, USP.* Fenul lichefiat este pur și simplu ;lml care conține 10% apă. Forma lichidă este convenabilă pentru eliminarea fenolului într-o varietate de preparate farmaceutice deoarece poate fi măsurat și transferat cu ușurință. Conținutul de apă, totuși, exclude utilizarea acestuia în uleiuri fixe sau petrulatum lichid, deoarece suluția nu este miscibilă cu bazele de unguent lipofile.**

p-Clorfenol. /»-Clorfenolul este utilizat în combinație cu camfor în vaselina lichidă ca antiseptic extern și antiiritant. Compoundul are un coeficient de fenol de aproximativ 4.



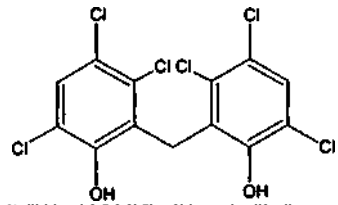
p-Chlorophenol

p-Clor-m-xilenol. p-Chloro-tw-xylenol (PC-MX: Melasep) este un agent antiseptic neiritant cu proprietăți antibacteriene și antifungice cu spectru larg, este comercializat în concentrație de 2% sub formă de șampon. Il a fost, de asemenea, utilizat local pentru tratamentul infecțiilor cu tinea (ringwurm), cum ar fi piciorul atletului (tinea pedis) și mâncărimea jock (tinea cruris).



p-Chloro-*m*-xylenol

***Hexaclorofen, USP.* Hexaclorofenc. 2,2'-melh-ilcnebis(3,4,6-triclorfenol);**



2,2'-dihidroxi-3,5,6,3',5'. 6'-hexaclordifenilmetan (Gamophcn. Surgicon. pHisoHex) este o pulbere cristalină de culoare albă până la cafeniu deschis, care este insolubilă în apă, dar este solubilă în alcool și în majoritatea altor solvenți organici. Un bifenol precum hexaclorofencul va avea, în general, o potență mai mare decât un monofenol. În plus, așa cum era de așteptat, gradul crescut de clorurare a hcxclorofenului crește și mai mult potența sa antiseptică.

Hexaclorofenul este ușor de adsorbit pe piele și pătrunde în glandele sebacee. Din acest motiv, aplicarea tupicală determină un efect antiseptic

Hexachlorophene

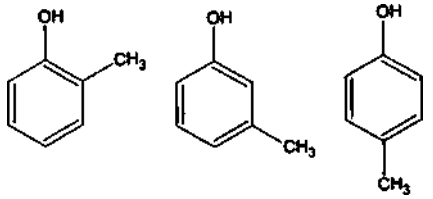
prelungit, chiar și în concentrații scăzute . Hexaclorofencul este utilizat în concentrații de 2 până la 3% în săpunuri, creme detergente, loțiuni și șampoane pentru o varietate de utilizări antiseptice. Este. în general, eficient împotriva bacteriilor Gram-pozitive, dar multe bacterii Gram-negative sunt rezistente.

Tuxicitatea sistemică a hexaclorufenului la animale după administrarea orală și parenterală a fost cunoscută de ceva vreme, dar la sfârșitul anilor 1960 și începutul anilor 1970. rapoarte de neuro-

toxicitatea la sugarii scăldați în hexaclorofcnc și la pacienții vagabondi curățați cu agentul a determinat FDA să interzică utilizarea acestuia în preparatele antiseptice și cosmetice fără prescripție medicală."' Hexachlorofcne este încă disponibil pe bază de prescripție medicală .

Cresol, NF. „Crezolul" este de fapt un amestec de trei nietilfenoli izomeri:

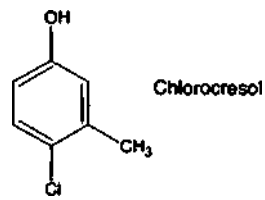
Amestecul apare ca un lichid galben până la galben maroniu, care are un miros caracteristic de creozot. Crezolul este obținut din gudron de cărbune



Cresols

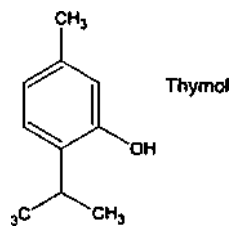
sau petrol prin extracție alcalină în mediu apos, acidificare și distilare fracționată. Amestecul este un antiseptic și dezinfectant ieftin. Are un coeficient de fenol de 2,5. Crezolul este puțin solubil în apă, deși alcoolii și alți solvenți organici îl vor solubiliza. Dezavantajul utilizării sale ca antiseptic este mirosul său neplăcut.

Clorocrezol, NF. 4-Clor-3-metilfenolul apare sub formă de cristale incolore. Clorocrezolul este doar puțin solubil în apă. La concentrația scăzută care poate fi obținută în medii apoase, compusul este util doar ca conservant.



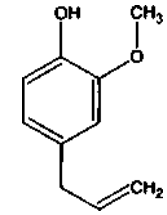
Chlorocresol

Timol, NF. Isopropil m-crezolul este extras din uleiul de *Thymus vulgaris* (cimbru, din familia mentei) prin împărțire în mediu apos alcalin urmat de acidificare. Cristalele obținute din lichidul mamă sunt mari și mai puțin colorate. cu un miros ca de cimbru. Timolul este doar puțin solubil în apă, dar este extrem de solubil în alcooli și alți solvenți organici. Timolul are proprietăți fungicide ușoare și este utilizat în soluții de alcool și în pulberile de praf pentru tratamentul infecțiilor cu tinea (pecingine).



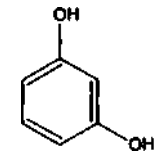
Thymol

Eugenol, USP. 4-Alil-2-mctoxifcnolul se obține în principal din uleiul de cuișoare. Este un lichid galben pal, cu o aromă puternică de cuișoare și un gust înțepător. Eugenolul este doar puțin solubil în Waler, dar este miscibil cu alcoolul și alți solvenți organici. Eugenolul posedă atât activitate anestetică locală, cât și activitate antiseptică și poate fi aplicat direct pe o bucată de bumbac pentru a calma durerile de dinți. Eugenolul este, de asemenea, utilizat în apă de gură datorită proprietății sale antiseptice și - gustului plăcut. Coeficientul de fenol al eugenolului este 14,4.



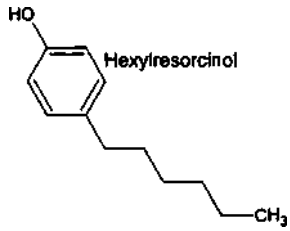
Eugenol

Resorcinol, USP. m-Dihidroxibenzenc (resorcin), sau resorcinol, este preparat sintetic. Se cristalizează sub formă de ace albe sau sub formă de pulbere amorfă, solubilă în apă și alcool. Resorcinolul este sensibil la lumină și oxidează ușor. deci trebuie depozitat într-un recipient etanș, rezistent la lumină. Este mult mai puțin stabil în soluție, în special la pH alcalin. Resorcinolul este doar un antiseptic slab (coeficient de fenol 0,4). Cu toate acestea, este utilizat în soluții de 1 până la 3% și în unguente și paste în concentrații de 10 până la 20% pentru tratamentul afecțiunilor pielii cum ar fi pecingine, eczeme, psoriazis și dermatită seboreică. Pe lângă acțiunea sa antiseptică, re sorcinolul este un agent *kertiolitic* . Această proprietate face ca stratul comeum al pielii să se desprindă, deschizând bariera de penetrare a agenților antifungici.



Resorcinol

Hexilresorcinol, USP. 4-hexilresorcinol sau „hexilresorcinol". este o substanță cristalină cu un miros slab fenolic. Când se aplică pe limbă, produce o senzație de amorțeală. Il este liber solubil în alcool, dar doar ușor solubil în apă! 1 parte lo20,0(X) părți). Hexylresor cinol este un antiseptic eficient, având atât proprietăți bactericide, cât și fungicide. Coeficientul fenol al hexilresorcinolului împotriva .S', *aureus* este 98. Așa cum este tipic pentru fenolii alchilați, hcxylresorcinol posedă proprietăți surfactant. Compusul are, de asemenea, activitate anestezică locală. Hexylresrecinol este formulat în pastile pentru gât datorită proprietăților sale anestezice și antiseptice. Aceste preparate sunt probabil de mică valoare. Hcxylresorcinol (în mențiunea în pastilă) probabil nu este antiseptic, iar proprietatea anestezică a locilor poate anestezia laringelui, provocând laringită temporară.



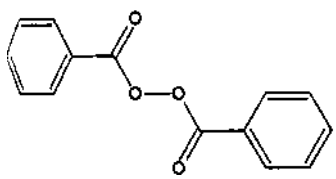
AGENȚI OXIDANȚI

În general, agenții de oxidare care au orice valoare ca agenți germicizi depind de capacitatea lor de a elibera oxigen în țesuturi. Mulți dintre acești agenți sunt compuși anorganici , inclusiv peroxid de hidrogen, o serie de peroxizi metalici și perborat de sodiu. Toate acestea reacționează în țesuturi pentru a genera oxigen și radicali de oxigen. Alți agenți oxidanți, cum ar fi KMnOj, denaturază proteinele în microorganisme printr-o reacție directă de oxidare. Agenții de oxidare sunt deosebit de eficienți împotriva bacteriilor anaerobe și pot fi utilizați în curățarea rănilor contaminate. Bulele care se formează în timpul eliberării oxigenului ajută la dislocarea resturilor. Eficacitatea agenților oxidanți este oarecum limitată de penetrabilitatea lor în general slabă în țesuturile infectate și materia organică. În plus, acțiunea oxidanților este de obicei tranzitorie.

Soluție topică de peroxid de carbamidă, USP. Peroxidul de **carbam (Gly-Oxide) este un complex stabil de uree și peroxid de hidrogen. Are formula moleculară H ; NCON- HoH ; O,. Preparatul comercial este o soluție de peroxid de carbamidă 12,6% în glicerină anhidră. Când este amestecat cu apă, se eliberează peroxid de hidrogen. Carbamida per oxid este folosită atât ca antiseptic, cât și ca dezinfectant. Preparatul este deosebit de eficient în tratamentul ulcerațiilor bucale sau în îngrijirea dentară. Bulele de oxigen care sunt eliberate îndepărtează resturile.**

Peroxid de benzoil hidrat, USP. **Peroxidul de benzoil hidrat (Oxy-5, Oxy-10. Vanoxide) este o pulbere granulară albă. În forma sa de pulbere pură este exploziv. Compozitul este formulat cu 30% apă pentru a face mai sigur de aprindere.**

Benzoyi Peroxide



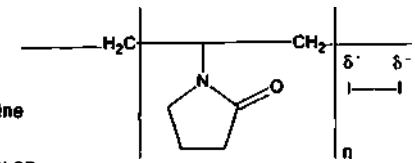
Compus la concentrații de 5 și 10%, peroxidul de benzoil este atât kcralolitic, cât și kcratogcnic. Este folosit în tratarea acneei. Peroxidul de benzoil induce proliferarea celulelor epi-Mi>l, ducând la desprindere și reparare."

COMPUȘI CU HALOGEN

IODOFORI

Iod elementar (IJ este probabil cel mai vechi germicid utilizat încă astăzi. A fost listat în 1830 în USP-II ca tinctură și liniment. Tinctură de iod (2% iod în 50% alcool cu iodură de sodiu), soluție puternică de iod (soluție Lugol . 5% iod în apă cu soluție de iod iod (2%) și iod potasiu (2%) Waler cu iodură de sodiu) sunt în prezent preparate oficiale în USP. Sarea de iodură este amestecată pentru a crește solubilitatea iodului și pentru a reduce volatilitatea acestuia Iodul este unul dintre cele mai eficiente și utile dintre germicide Numărul de surfactanți neionici și cationici pot solubiliza [iodul] . Se formează complexe care păstrează proprietățile germicide ale iodului , reducând volatilitatea acestuia și eliminând proprietățile sale iritante . Aceste complexe active, numite *iodofori,* sunt atât bactericide, cât și fungicide.

Povidonă-iod USP. **Povidonă-iod (Bctadinc. Is odine. PVP-iodinc) este un complex de transfer de sarcină de iod cu polimerul surfactant neionic polivinilpirolidonă (PVP). Complexul este extrem de solubil și eliberează iod foarte lent. Prin urmare, preparatul oferă un non-loxic. formă de iod nevolatilă și care nu se colorează, care nu este iritant pentru piele sau pentru răni. Aproximativ 10% din iodul din complex este biodisponibil. Povidonă-iodul este utilizat ca soluție apoasă pentru dezinfecția prechirurgicală a locului de incizie. De asemenea, poate fi folosit pentru a trata rănile infectate și leziunile pielii și este eficient pentru infecțiile bacteriene și fungice locale. Sunt disponibile o serie de alte forme de PVP-iodin, inclusiv aerosoli, spume, unguente . exfoliante chirurgicale, tampoane de tifon antiseptice, bureți, apă de gură și un preparat care dezinfectează băile cu hidromasaj și căzile cu hidromasaj.**



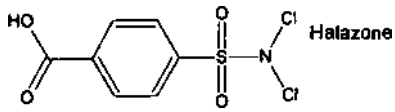
Povidone-Iodine

COMPUȘI CU CLOR

De mai bine de un secol, clorul și compușii care eliberează clor au fost folosiți în dezinfectarea alimentării cu apă. Descoperirea că acidul hipocloros (HClO) este specia germicidă activă care se formează atunci când clorul este dizolvat în apă a condus la dezvoltarea și utilizarea primelor săruri anorganice de hipoclorit precum NaOCl și Ca(OCl) [3] . Mai târziu, - organice (compușii V-clor au fost dezvoltați ca dezinfectanți. Acești compuși eliberează acid hipocloros atunci când sunt dizolvați în apă, în special în prezența acidului. Au fost propuse două mecanisme la fel de plauzibile pentru acțiunea germicidă a acidului hipocloros: clorurarea amidei nitro-

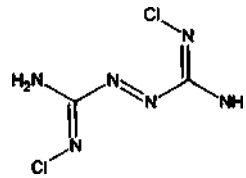
atomi de gen și grupările de oxidare sau sulfhidril din proteine. Compușii organici care formează derivați W-clor stabili includ amide, imide și amidine. Compușii W-Clor eliberează lent HOCl în apă. Efectul antiseptic al acestor agenți este optim la pH în jur de 7.

Halazone, USP. Acidul p-diclorosulfamoilbenzoic este un compus alb, cristalin, fotosensibil, cu un miros slab de clor. Halazona este doar puțin solubilă în apă la pH 7, dar devine foarte solubilă în soluții alcaline. Sarea de sodiu a halazonei este folosită pentru a dezinfecta apa de băut.



Halazone

Cloroazodln. WW-Dichlorodicarbonamidina (Azo cloramid) este un solid cristalin galben strălucitor, cu un miros slab de clor. Este în mare parte insolubil în apă și solvenți organici și este instabil la lumină sau căldură. Cloroazodina va exploda dacă este încălzită peste 155°C. Compusul este suficient de solubil în apă pentru a fi utilizat în soluție foarte diluată pentru a dezinfecta rănile, ca ambalaj pentru carii dentare și pentru spălare și irigare. O soluție de gliceriltriacetat este utilizată ca pansament pentru răni. Acțiunea antiseptică a cloroazodinei este de lungă durată datorită reacției sale extrem de lente cu apa.



Cloroazodină

Oxiclorosen de sodiu. Oxiclorosencul (Clorpactin) este un complex de sare de sodiu a acidului dodecilbenzcncsulfonic și a acidului hipocloros. Complexul eliberează încet acid hipocloros în soluție.

Oxiclorosencul apare ca o pulbere albă amorfă care are un miros slab de clor. Combină proprietățile germicide ale HOC! cu acțiunile de emulsionare, udare și kcratolitice ale unui detergent anionic. Agentul are o acțiune *acidă marcată și rapidă* împotriva majorității microorganismelor, inclusiv a bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative, mucegaiurilor, drojdiilor, virușilor și sporilor. Oxiclorosenul este utilizat pentru a trata infecții localizate (mai ales atunci când organisme rezistente și: prezente), pentru a îndepărta țesutul necrotic din infecții masive sau necroze prin radiații, pentru a contracara scurgerile mirositoare, pentru a acționa ca iritant și pentru a dezinfecta chisturile și fistulele. Oxiclorosencul este comercializat sub formă de pulbere pentru reconstituire într-o soluție. O aplicație tipică utilizează o concentrație de 0,1 până la 0,5% în apă. În urologie și oftalmologie se folosesc diluții de la 0,1 la 0,2%.

SURFACTANTI CATIONICI

Toți agenții tensioactivi cationici sunt compuși de amoniu cuaternar (Tabelul 8-3). Ca atare, ele sunt întotdeauna ionizate în apă și prezintă proprietăți de suprafață active. Compușii, cu un grup de cap polar și un lanț hidrocarburic nepolar, formează micelii prin concentrarea la interfața solvenților nemiscibili. Activitatea de suprafață a acestor compuși, exemplificată de sulfatul de lauril tritilamoniu, rezultă din două fragmente structurale: *(a)* o grupare cap cationică, care are o mare afinitate pentru apă și *(b)* o coadă lungă de hidrocarbură, care are afinitate pentru lipide și solvenți nepolari.

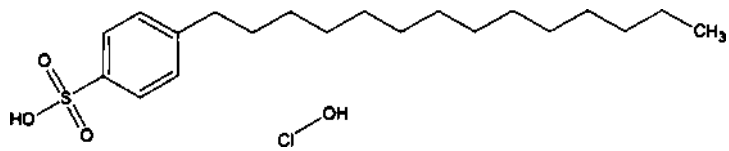
$$C_JH_{5}cf$$

$$CH3\ (\ _{CH2}\ )\ \text{------}\ _{N}\ N\ \_\ C2H_J$$
u

La concentrația corectă (concentrația micelară critică). moleculele se concentrează la interfața dintre solvenții nemiscibili, cum ar fi apa și lipidele, și emulsiile apă-în-ulei sau ulei-în-apă pot fi formate cu grupa de cap de amoniu din stratul de apă și lanțul hidrocarbon nepolar asociat cu faza uleioasă. Sinteza și acțiunile antimicrobiene ale membrilor acestei clase de compuși au fost raportate pentru prima dată în 1908. dar abia în lucrarea de pionierat a lui Gerhard Domagk din 1935 [1:1] s-a îndreptat atenția către utilitatea lor ca antiseptice, dezinfectante . si conservanti.

Surfactanții cationici exercită o acțiune bactericidă împotriva unui spectru larg de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative . De asemenea, sunt activi împotriva mai multor specii patogene, de ciuperci și protozoare. Toți sporii rezistă acestor agenți. Mecanismul de acțiune implică probabil dizolvarea surfactantului în membrana celulară microbiană, destabilizarea și liza ulterioară. Surfactanții pot interfera, de asemenea, cu enzimele asociate cu membrana celulară.

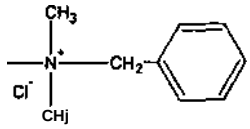
Surfactanții cationici posedă câteva alte proprietăți în plus față de activitățile lor antimicrobiene cu spectru larg).



Oxiclorosen

TABELUL 8-3 Analogi ai clorurii de dimetilbenzilamon

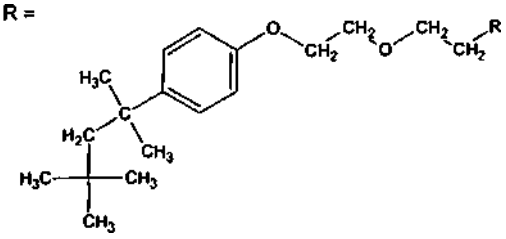
Head Group



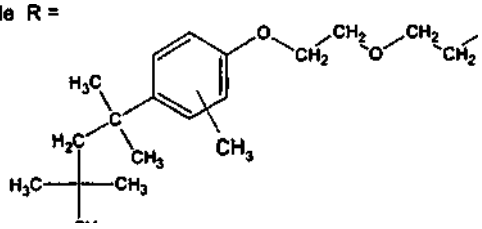
Compusul **R**

de benzalconiu R = nC8H , 7 până la C16HM

Benzethonium Chloride R =



Methylbenzethonium Chloride R =



b sunt utile ca germicide. Sunt foarte solubile în apă, relativ netoxice, stabile în soluție. nepata, si nun- ,wc. Activitatea de suprafata determina o actiune keratolitica ' stratul comeum si. prin urmare, furnizează țesut bun (cieiralion. În ciuda acestor avantaje, suprafața cationică prezintă mai multe dificultăți. Săpunurile și alte îngrășăminte aniinice le inactivează. Toate urmele de săpun trebuie să fie recuperate de pe piele și alte suprafețe înainte de a fi aplicate, niciunul dintre resturile, sângele, serul și agentul de suprafață nu reduc eficacitatea SURFACTANTULUI **. sunt de asemenea adsurdate pe Jf talc, iar caolinul pentru a reduce sau a preveni acțiunea lor.**

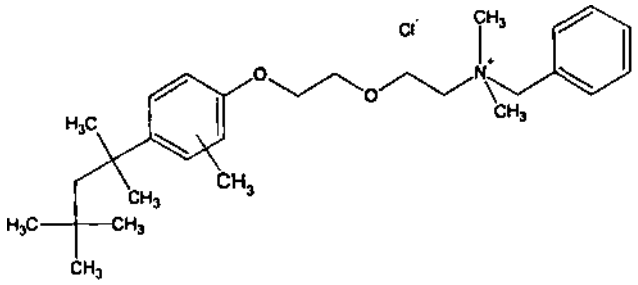
. Ktially *Pseudomonas* și *Enterobacter* spp.

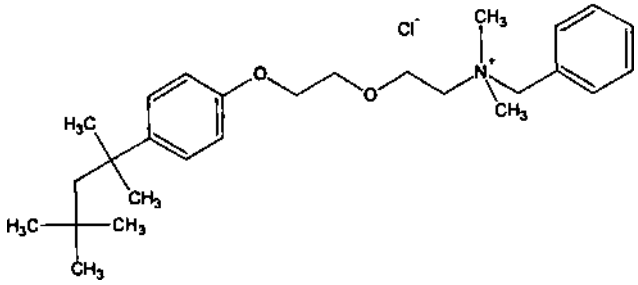
clorură de ismlconiu. **Clorura de alchilbenz.ildimetilamoniu (Zcphiran) este un *amestec* de cloruri de alchilbenz.il- ««hilamoniu cu formula generală ii'.lkCHjNlCHdjR] „Cl“, unde R reprezintă un amestec de lanțuri .cil începând cu C 8H| 7 și extinzându-se mai sus**

omologi cu Ci.Hy. CUHN. **și C^Hy, omologii cu greutate moleculară mai mare formează fracțiile majore. Deși există variații ale proprietăților fizice și antimicrobiene între membrii individuali ai amestecului, acestea au o importanță redusă în chimia produsului global . Clorura de benzalcunium apare ca un gel alb care este solubil în apă, alcool și solvenți urganici. Soluțiile apoase sunt incolore, ușor alcaline și foarte spumoase.**

Clorura de benzalconiu este un detergent, un emulgator și un agent de umectare. Se foloseste ca antiseptic pentru piele si mucoase in concentratii de 1:75O tu 1:20.000. Pentru irigare . Se utilizează concentrații de la 1:20.000 la 1:40.1X10. Pentru depozitarea instrumentelor chirurgicale. Se folosesc concentrații de la 1:750 la 1:5.000, cu 0,5% NaNO, adăugat ca conservant.

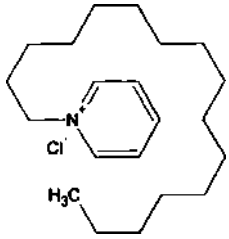
Clorura de metilbenzetoniu, USP. **Benz.ildimetil |2- [2-[[4-(1,1.3.3-tetrametilbutil)tolil]uxy (etoxi |etiljamoniu clorură (Diaparena) este un amestec de derivați metilați ai clorurii de metilbenzetoniu. Este utilizat în special pentru tratamentul cu dioxid de metil, în special în tratamentul sugarului. *Cattdidttalbiauts,* care produce amonia, agentul este folosit și ca antiseptic general.**





de benzetoniu , USP. **Clorura de Bcnzildimetil(2-[2- (p-(113,3-tetrametilbutil)fenoxi]etoxi|ctil]amoniu (clorură de Pheinerol) este o pulbere cristalină incoloră care este solubilă în Waler, alcool și majoritatea solvenților organici. Acțiunile și utilizările acestui agent sunt similare cu cele ale clorului de benz. Concentrație 1:750 pentru antisepsie cutanată. Pentru irigarea membranelor mucoase este disponibilă o soluție de 1:500.**

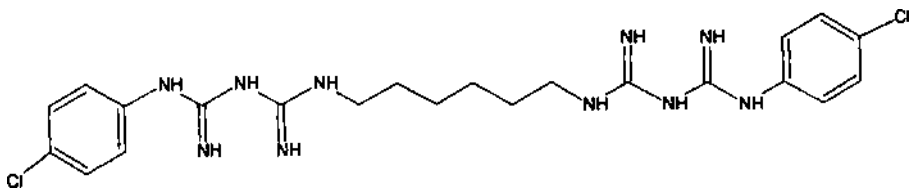
Clorura de cetilpiridiniu, USP. **Clorura de I-hexadecilpiridiniu este o pulbere albă care este foarte solubilă în apă și alcool. În acest compus, atomul de azot cuaternar este un membru al unui inel piridinic aromatic.**



Derivatul cetil este cel mai activ dintr-o serie de compuși alchilpiridiniu. Este folosit ca antiseptic general în concentrații de 1:100 până la 1:1.000 pentru pielea intactă. 1:1.000 pentru lacerații minore și 1.2.000 până la 1:10.000 pentru irigarea mucoaselor. Clorura de cetilpiridiniu este disponibilă sub formă de pastile pentru gât și apă de gură la o diluție de 1:20.000.

Gluconat de clorhexidină, USP. **Gluconatul de 1,6-di(4'-clorof nildiguanido)hexan (Hibiclcns) este cel mai eficient dintr-o serie de biguanide antibacteriene dezvoltate inițial în Marea Britanie. [1"]**

Proprietățile antimicrobiene ale biguanidelor au fost descoperite ca rezultat al testărilor anterioare ale acestor compuși – ca posibili agenți antimalalari (Capitolul 9). Deși th: biguanidele nu sunt din punct de vedere tehnic compuși de amoniu bisquaternar și. prin urmare, probabil ar trebui clasificate separat, ele au multe proprietăți fizice, chimice și antimicrobiene cu agenții tensioactivi cationici. Bigw nidcs sunt puternic de bază și există ca indicații la pH fiziologic. În clorhexidină. sarcinile pozitive *c.* contrabalansat de anioni gluconat (neprezentați). Asemănător agenților tensioactivi tionici, aceștia sunt supuși inactivarii la initcl



cu detergenți anionici și anioni complecși, cum ar fi fosfat , carbonat și silicat.

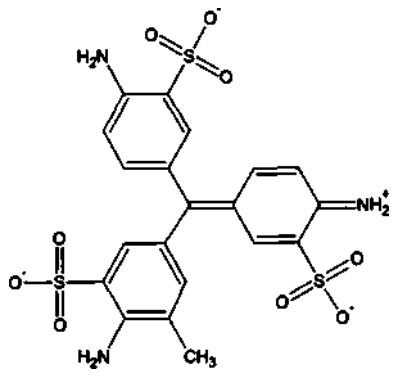
Clorhexidina are activitate antibacteriană cu spectru larg, dar nu este activă împotriva bacteriilor, sporilor sau virusurilor acido-resistente. A fost folosit pentru utilizări topice precum dezinfecția preoperatorie a pielii, irigarea rănilor, apă de gură și igienizarea generală. Clorhexidina nu este absorbită prin piele sau mucoase și nu provoacă toxicitate sistemică.

VOPSELE

Coloranții organici au fost folosiți foarte mult ca agenți antiinfecțioși înainte de descoperirea sulfonamidelor și a antibioticelor . Câțiva coloranți cationici își găsesc încă o utilizare limitată ca antiinfecțioși. Acestea includ coloranții trifenilmetan violet de gențiană și fuchsin bazic și colorantul de tiazină albastru de metilen. Coloranții formează forme incolore *de leucobază* în condiții alcaline . Coloranții cationici sunt activi împotriva bacteriilor Gram-pozitive și a multor ciuperci; Bacteriile Gram-negative sunt în general rezistente. Diferența de susceptibilitate este probabil legată de caracteristicile celulare care stau la baza colorației Gram.

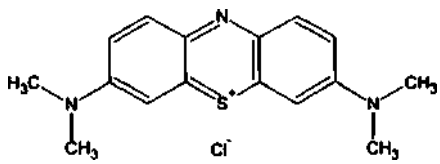
Gențian *Violet, USP.* Violetul de gențiană este cunoscut în diferite moduri » clorură de hcxametil-p-rosanilină, violet cristal, violet de metil și clorură de metilrosanilină. Apare sub formă de pulbere verde sau fulgi verzi cu un luciu metalic. Compusul este solubil în apă (1:35) și alcool (1:10), dar insolubil în solvenți organici nunpolari. Violeta de gențiană este disponibilă în supozitoare vaginale pentru tratamentul infecțiilor cu drojdie. Il este, de asemenea, utilizat ca soluție de 1 până la 3% pentru tratamentul infecțiilor cu viermi și drojdie. Violeta de gențiană a fost, de asemenea, folosită pe cale orală ca antihelmintic pentru strongiloidiază (vierme de fir) și oxiuriază.

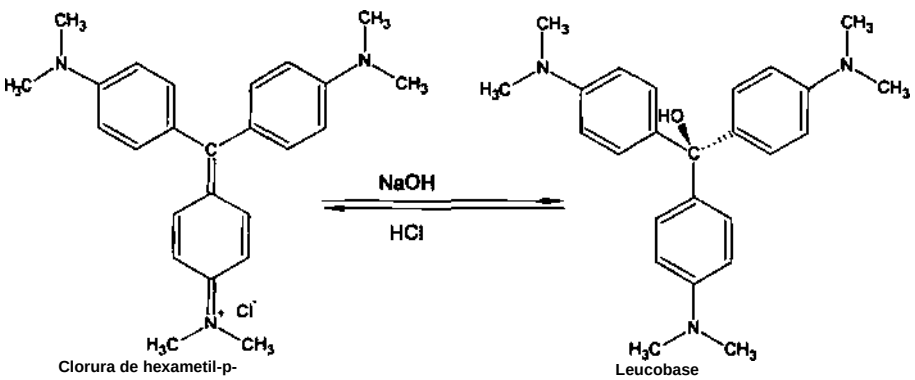
Basic *Fuchsin, USP.* Fuchsinul de bază este un amestec de cloruri de rozaniline și p-rosaniline. Există ca verde



pulbere cristalină cu aspect metalic. Compusul este solubil în apă și în alcool, dar insolubil în eter. Fuchsinul de bază este o componentă a soluției de carbol-fucsin (vopseaua lui Castellani), care este utilizată local în tratarea infecțiilor fungice, în special a viermii și a piciorului de atlet.

Albastru de metilen, USP. Albastrul de metilen este clorură de 3,7-bis(dimetilamino)-fenazationium (Urised). Compusul apare sub formă de pulbere cristalină de culoare verde închis, cu aspect metalic, care este solubilă în apă (1:25) și alcool (1:65).





Clorura de hexametil-p-rosanilină

Leucobase

Albastrul de metilen are proprietăți antiseptice slabe care îl fac util în tratamentul cistitei și uretritei. Acțiunea albastrului de metilen este considerată a fi bacteriostatică. Compusul colorează urina și scaunul în albastru verde.

COMPUȘI DE MERCUR (MERCURIALE)

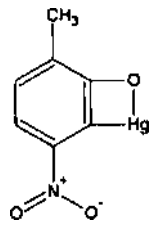
Mercurul și derivații săi au fost folosiți în medicină de secole. Mercurul elementar încorporat în bazele de unguent a fost utilizat local pentru tratarea infecțiilor localizate și a sifilisului. Câteva săruri anorganice de mercur, cum ar fi clorura de mercur (HgCL) și clorura de mercur (calo mel. Hg^Ch) au fost utilizate pe scară largă ca antiseptice. Mercur amoniat |Hg(NH,)Cl| este încă folosit ocazional pentru infecții ale pielii, cum ar fi impetigo, psoriazis și -viermi inelar. Oxidul mercuric este uneori utilizat pentru a trata inflamația rezultată din infecția ochiului. Deși potențiala interacțiune a ionului mercuric cu țesuturile este mult redusă de solubilitatea scăzută a acestor agenți, aceștia pot fi iritanti și pot provoca reacții de hipersensibilitate, prin urmare, utilizarea lor nu este recomandată.

Comparativ, puținele substanțe organice utilizate încă sunt folosite ca antiseptice, conservanți sau diuretice. Organomercurialii pot fi grupați în două clase generale: *(a)* compuși cu cel puțin o legătură carbon-mercur care nu ionizează ușor și *(b)* compuși cu mercur legat de hcleroalomi (de exemplu, oxigen, azot sau sulf) care ionizează parțial sau complet. În plus față de efectul său asupra ionizării, fragmentul organic poate crește solubilitatea în lipide a unui compus organomercurial, facilitând astfel pătrunderea acestuia în microorganisme și țesuturi gazdă.

Se crede că acțiunea antibacteriană a compușilor de mercur rezultă din reacția lor cu grupările sulfhidril (-SH) din enzime și alte proteine pentru a forma compuși covalenti de tip RS-Hg-R'. Această acțiune este reversibilă prin tratarea cu compuși care conțin tiol, cum ar fi cisteina și dimercaprol (BAL): deci, substanțe organoleptice. reacționând reversibil, sunt în mare măsură bacteriostatic. Activitatea antibacteriană a antisepticelor organomercuriale este mult redusă în ser din cauza prezenței proteinelor care inactivează compușii de mercur. Antisepticele organomercuriale nu sunt foarte eficiente împotriva sporilor.

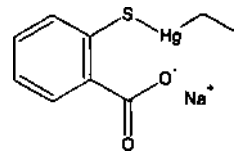
Dezavantajele mercurialelor pentru utilizări antiseptice și dezinfectante depășesc cu mult orice avantaje posibile pe care le-ar putea avea. Prin urmare, sunt preferați alți agenți mai eficienți și mai puțin potențial toxici.

Nitromersol, USP. Sarea interioară de 3-(Hydroxymercuri)-4-nitro-o-cresol (Melaphcn) apare ca o pulbere galbenă care este practic insolubilă în Waler și este puțin solubilă în alcool și majoritatea solvenților organici. Sarea de sodiu are probabil structura „sare interioară" în care sunt ocupați electronii din învelișul interior ai mercurului. [15] Legătura de mercur în această sare ar trebui să fie coliniară, astfel încât structura prezentată mai jos este oarecum improbabilă. Cu toate acestea, această structură este prezentată în USP și în *indicele Merck.*



Nitromersolul nu irilază membranele mucoase și nu ucide. Prin urmare, un singur var a fost un antiseptic foarte popular pentru infecțiile cutanate și oculare. Nitromersolul a fost înlocuit în mare măsură cu agenți superiori.

Thimerosal, USP. |(o-Carboxifenil)-tioJelhylmer- sarea de sodiu (Mcrthiolalc) este de culoare crcam. pulbere solubilă în apă . 11 este țesuturi lo non-ucide și neirilatoare. Thimerosalul este un antiseptic slab bacteriostatic care se aplică local în unguente sau soluții apoase.



CONSERVANTE

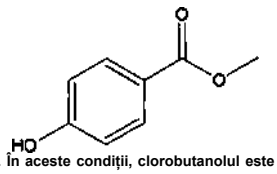
Conservanții sunt adăugați la diferite forme de dozare și preparate cosmetice pentru a preveni contaminarea microbiană. În preparatele parenterale și oftalmice, conservanții sunt utilizați pentru a menține sterilitatea în cazul contaminării accidentale în timpul utilizării. Un conservant ideal ar fi eficient la concentrații scăzute împotriva tuturor microorganismelor posibile, să fie nonloxic și compatibil cu alți constituenți ai preparatului și să fie stabil pentru perioada de valabilitate a preparatului. Conservantul ideal nu există, dar există destulă experiență cu unele dintre ele. În unele cazuri, combinații de agenți de conservare sunt utilizate pentru a aproxima un amestec de caracteristici ideale.

Derivați de acid p-hidroxibenzolc

Esterii acidului p-hidroxibenzoic (parabeni) au proprietăți antifungice distincte. Toxicitatea lor la gazda umană este de obicei scăzută deoarece suferă o hidroliză rapidă in vivo la acid p-hidroxibcnzoic, care este rapid conjugat și excretat. Această proprietate face parabenii utili ca conservanți pentru formele de dozare lichide. Activitatea de conservare crește în general cu greutatea moleculară, dar esterul metilic este cel mai eficient împotriva mucegaiurilor, în timp ce esterul propilic este cel mai eficient împotriva drojdiilor. Esterul propilic mai solubil în lipide este conservantul preferat pentru medicamentele în ulei sau baze lipofile.

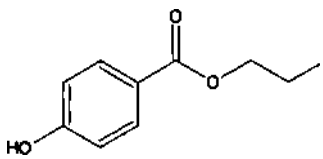
Metilparaben, NF. P-hidroxibenzoat de metil. sau mclhylparaben. este un timp pulbere cristalină. Il este solubil în waler și alcool, dar doar ușor solubil în nepolar

solvenți organici. Mcthylparaben este folosit pentru a proteja împotriva mucegaiului.

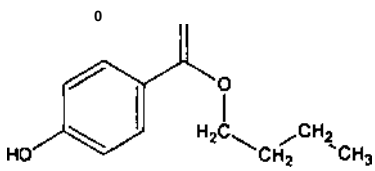


mai ales la pH >7. În aceste condiții, clorobutanolul este supus eliminării.

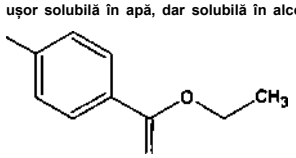
Propilparaben. NF. Propy 1/>-hidroxibenzoat. sau pro pylparaben. apare ca o pulbere cristalină albă care este ușor solubilă în apă, dar solubilă în majoritatea solvenților organici. Il este folosit ca conservant, în primul rând pentru a întârzia creșterea drojdiei. Propilparaben de sodiu este o sare de sodiu solubilă în apă din grupa 4 fenoli. pH-ul soluțiilor de propilparaben so diu este bazic (pH —10).



iutilparaben, NF. P-hidroxibenzoatul de n-butil (butil paraben) apare sub formă de pulbere cristalină albă care este puțin solubilă în apă, dar foarte solubilă în alcooli și în solvenți organici de pilon.



itilparaben, NF. Etil p-hidroxibenzoatc (ctilparaben) este o pulbere cristalină albă care este ușor solubilă în apă, dar solubilă în alcool și majoritatea



Alți conservanți

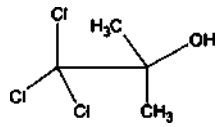
Clorobutanol, NF. lll-Trichloro-2-mctyl-2-propanol este un solid cristalin alb cu o anima asemănătoare camforului. Il apare sub formă anhidră și formă hemihidrută. Mil din care sublim la temperatura si presiunea camerei. Clorobutanolul este ușor solubil în apă și solubil în Avhol și în solvenți organici.

Clorobutanolul este utilizat ca agent bacteriostatic în produsele farmaceutice pentru injectare, uz oftalmic. și administrarea intranazală. Il este instabil când este încălzit în soluție apoasă.

Benzoat de sodiu. NF. Benzoatul de sodiu este un solid cristalin alb care este solubil în apă și alcool. Este folosit ca conservant în preparatele lichide acide în care se eliberează acid benzoic.

Propionat de sodiu, USP. Propionatul de sodiu apare ca cristale transparente incolore care sunt solubile în apă și alcool. Este un agent antifungic eficient care este folosit ca conservant. Propionatul de sodiu este

Soluțiile cu pH ~5 sunt rezonabil stabile la 25°C. Clorobutanolul este stabil în uleiuri și solvenți organici.



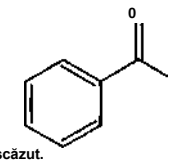
solvenților organici.

Alcool benzilic, NF. Alcoolul benzilic (fenilcarbinol, fenilmetanol) apare în mod natural ca formă neesterificată în uleiul de iasomie și în esterii acizilor acetic, cinamic și benzoic din guma benzoică, rășina storax. Balsam de Peru, balsam de tolu și câteva uleiuri volatile. Este solubil în apă și alcool și este un lichid limpede cu miros aromat.

Alcoolul benzilic este utilizat în mod obișnuit ca conservant în flacoanele de medicamente injectabile în concentrații de la 1 la 4% în apă sau soluție salină. Alcoolul benzilic are avantajul suplimentar de a avea o acțiune anestezică locală. Este folosit în mod obișnuit în unguente și loțiuni ca antiseptic în tratamentul diferitelor afecțiuni ale pielii pruriginoase.

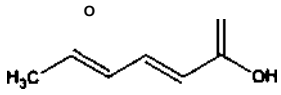
Alcool feniletilic. USP. Alcoolul feniletilic (2- fcnilcthanol. ulei de portocale. ulei de trandafir. CH $_{H}$ 5 $_{CH}$: $_{CH}$; $_{OH}$) este un lichid limpede care este puțin solubil în apă (—2%). Apare în mod natural în ulei de trandafir și ulei de ac de pin. Este folosit în principal în parfumerie.

Acid benzoic, USP. Acidul benzoic și esterii săi se găsesc în mod natural în guma benzoică și în balsamurile din Peru și Tolu. Se găsește ca un solid cristalin alb care se sublimează lent la temperatura camerei și este distilabil cu abur. Este ușor solubil în apă (0,3%), dar mai solubil în alcool și în alți solvenți organici polari. Are un pK, de 4,2. Acidul benzoic este folosit extern ca antiseptic în loțiuni, unguente și apă de gură. Este mai eficient ca conservant în alimente și produse farmaceutice la pH scăzut (mai mic decât pK.,). Când este utilizat ca conservant în emulsii, eficacitatea acestuia depinde atât de pH, cât și de distribuția în cele două faze. [16]



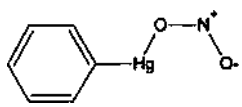
cel mai eficient la pH scăzut.

Acid sorbic, NF. Acidul 2,4-hexadienoic este un conservant antifungic eficient. Este puțin solubil în apă și are un pK_a de 4,8. Acidul sorbic este folosit pentru a păstra siropurile, elixirurile, unguentele și loțiunile care conțin componente precum zaharurile care susțin creșterea mucegaiului.

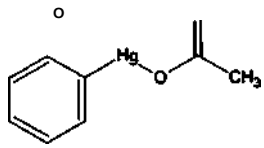


Sorbat de potasiu, NF. Sorbatul de potasiu apare ca un material cristalin alb care este solubil în apă și alcool. Este utilizat în același mod ca acidul sorbic atunci când este necesară o solubilitate mai mare în apă.

Nitrat de fenilmercuric, NF. Nitratul fenilmercuric este un amestec de azotat de fenilmercuric și hidroxid de fenilmercuric. Apare ca un material cristalin alb care este puțin solubil în apă și ușor solubil în alcool. Este utilizat în concentrații de la 1:10.000 la 1:50.000 pentru a păstra medicamentele injectabile împotriva contaminării bacteriene. Un dezavantaj al organoniercurialelor este că eficacitatea lor bacteriostatică este redusă în prezența serului.



Acetat de fenilmercuric, NF. Acetoxifenilmercurul apare sub formă de prisme albe care sunt solubile în alcool, dar numai
usor solubil in apa. Este folosit ca conservant.



AGENȚI ANTIFUNGICI

Introducere generală în fungi: Micologie medicală

Descoperirea că unele boli infecțioase ar putea fi atribuite ciupercilor a precedat de fapt munca de pionierat a lui Pasteur și Koch cu bacterii patogene cu câțiva ani. Doi microbiologi, Schönlein și Gruby, au studiat distracția Trichophyton *schoettleinii* în 1839. În același an, Langenbeck a raportat microorganismul asemănător drojdiei responsabil de sturz *(Candida albicans).* Gruby a izolat ciuperca responsabilă de favus pe felii de cartofi, a frecat-o pe capul unui copil și a produs boala. Prin urmare, el a îndeplinit postulatele lui Koch cu 40 de ani înainte de a fi formulate. [17] În ciuda începuturilor sale anterioare, micologia medicală a fost rapid umbrită de bacteriologie și nu a făcut decât să re-

a început de curând să primească atenția serioasă pe care o merită. Acest lucru este probabil atribuit naturii relativ benigne a micozelor comune, rarității celor mai grave și necesității unei baze morfologice pentru identificarea diferențială a acestor forme structural complexe.

Examenul superficial arată că infecțiile fungice se împart în două grupe bine definite: micozele superficiale și cele profunde. [18] Micozele superficiale sunt de departe cele mai comune și sunt cauzate în cea mai mare parte de un grup relativ omogen de ciuperci, dermatofitele. Acestea includ (diferitele forme de tinea sau ringwonn, care sunt infecții ale firului de păr sau ale foliculilor de păr, infecții superficiale ale zonelor intertriginoase sau plate ale pielii fără păr și infecții ale unghiilor. De regulă, aceste leziuni sunt ușoare, superficiale și restrânse. Microbii cauzatori sunt saprofiți specializați cu capacitatea lor neobișnuită de a stoca. Spre deosebire de micozele adânci, ele se transmit frecvent de la o gazdă la alta (de exemplu, piciorul de atlet, o specie de drojdie, *Can dida* produce, de asemenea, o boală asemănătoare cu dermatofitei).

Micoze sistemice

Micozele sistemice, adânc înrădăcinate, au o distribuție sporadică , „* fiind comune în unele părți ale lumii și necunoscute în alte zone geografice. Aceste boli au o etiologie eterogenă. Bolile cauzate de organismele sistemice includ histoplasmoza, sporotricoza, blastomicoza , coccidioidomicoza, criptococoza și domicoza paracoccidioi. Agenții cauzali ai acestor boli sunt saprofitele care locuiesc în sol, cu capacitatea de a se adapta la mediul intern al gazdei lor. Aceste organisme au o cale comună de infecție. Sporii fungici sunt inhalați în plămâni și poate rezulta o stare ușoară, asemănătoare frigului. Acesta poate fi singurul simptom. În majoritatea cazurilor, boala este inaparentă. În boala asimptomatică, diagnosticul se face adesea întâmplător. Sensibilizarea, care reflectă - experiența prezentă sau anterioară cu organismul, poate fi detectată printr-un test cutanat sau altă procedură imunologică. Sistemul imunitar se ocupă de aceste infecții prin blocarea lor sau prin producerea de celule gigantice care sunt comune în hipersensibilitățile de tip IV. Examenul cu raze X sau autopsia relevă frecvent aceste leziuni. După cum sa menționat mai sus, organismele cauzatoare ale infecțiilor sistemice nu sunt transmise în mod obișnuit de la o gazdă la alta, dar infecția cu organismul într-o zonă endemică poate fi foarte frecventă. Puține infecții se dezvoltă în boala severă, profundă, răspândită și adesea fatală observată la unele persoane. Daca infectia este simptomatica, semnele clinice pot fi cele ale unei boli usoare, autolimitate, sau infectia poate deveni progresiva, cu simptome severe . afectarea țesuturilor și a organelor și. frecvent, moartea. Recuperarea după o infecție profundă de acest tip este însoțită de un răspuns imun anamnestic incert.

Infecții fungice oportuniste [20 ' 21]

În ultimii ani, din cauza utilizării excesive a antibioticelor antibactctul, utilizarea agenților imunosupresori, cytolra ins. iradierea și steroizii, o nouă categorie de sisteme. micozele au devenit proeminente. Acestea sunt infecțiile fungice oportuniste. A existat o creștere abruptă a incidenței acestor boli. Pacientul, ca urmare a medicamentului

terapia, boala de bază, manipularea dumneavoastră medicală, este lipsită de apărarea normală conferită de flora microbiană. Acest lucru permite organismelor cu *virulență inerentă în mod normal scăzută* să exploateze gazda. Astfel de infecții includ candidoza sistemică . aspergiloză și mucunicoză. Infecții bacteriene, cum ar fi septicemia Gram-negativă, nocardioză și infecție *cu Pseu-Jmumas* , infecții fungice, cum ar fi cu *Pneumo-aviscarinii.* iar oportuniștii virali precum citomegalovirusul atacă, de asemenea, astfel de pacienți. Infecțiile multiple cu diferite microorganisme sunt frecvente. *C. albicans* este un oportunist deosebit de comun. Drojdia Titis este un membru al florei microbiene normale a gazdelor umane, în special în vagin. Utilizarea contraceptivelor predispune adesea pacientul la infecția cu *Candida sp.* Flora fungică care locuiește în intestin se poate dezvolta într-o suprainfecție cu utilizarea antibioticelor pentru a steriliza intestinul fc înainte de operație. Candidoza orală este frecventă la persoanele slab hrănite, la pacienții care nu au medicamente

imunosupresoare și la persoanele cu SIDA. Oportuniștii pot crește în aproape orice circumstanță în care sistemul imunitar al unui pacient este compromis.

Infecții cutanate (dennatofitoze) [22 * 2 *]

De departe, cele mai comune tipuri de boli fungice umane sunt dermatofiloze. Acestea sunt infecții superficiale 4 epiderma keratinizată și anexele epidermice keratinizate (adică părul și unghiile). Severitatea unei infecții depinde în mare măsură de localizarea leziunii și de speciile de ciupercă implicate. Deși anumite alte ciuperci, în special *Candida* spp.. produc boli similare clinic, un grup destul de omogen de ciuperci, denumite *derinaiofite,* este responsabil pentru majoritatea cazurilor. Capacitatea acestor urganisme de a invada și de a parazita țesuturile cornificate ale părului, pielii și unghiilor este asociată și depinde de caracteristicile lor fiziologice comune - utilizarea metabolică a conținutului de scleroproteine foarte insulb. Utilizarea biochimică a keratinei este rară și este împărtășită de speciile dermatofite din familia Gymnoaseaceac. doar câteva specii din familia Onygenaccae. și anumite linii. La om, genurile *Trichophyton* [în special *I. rubrum* (unghii, barbă, piele netedă). *T. tonsurans* (scalp. Servitoare, unghii). *T. violaceum* (scalp, piele unghii). 7'. *mentagro- dm* (cauza comuna uf atltletc's fout), *T. verrucosutii* itcalp. barbă) și *T. rubrum* (leziuni asemănătoare psoriazisului ale pielii, infecții ale unghiilor)]. *Microsporum [M. gips-* ■rum (scalp). *M.fidviim* (scalp, piele fără păr) și *M. cams* Slip, piele fără păr)] și *Epidermophyton* (eczemă) con ain dermatofite comune must. Aceste organisme CW cundițiile cunoscute sub numele de tinea (pecingine). Sumele infecțiilor itcommun tinee sunt enumerate mai jos în Tabelul 8-4.

TABELUL 8-4 Localizări ale tipurilor comune de tinee (pecingine)

Tip	Locaţie
Tinea inanuum	Mână
Tinea cruris	Vintre
T inea sicoza	Barbă
Tinea capitis	Scalp
Tinea unguium	Nuile

Ciuperca *Pityrosporum orhiculare* provoacă un tip suplimentar, tinea versicolur. Acest organism, numit blana de *blana Malassezia* in literatura uldcr, provoaca pete galbene maro sau descuamare continua peste trunchi si ocazional pe picioare, fata si gat. Zonele afectate pot fi identificate prin incapacitatea de a se bronza la soare.

Indiferent de tipul de ciupercă care provoacă o infecție (Tabelul 8-5), tratamentul este extrem de dificil deoarece ciupercile, ca și mamiferele, sunt eucariote. Multe structuri biochimice, în special membranele celulare, sunt aproape identice . la fel ca multe reactii biochimice. În consecință, medicamentele care vor ucide o ciupercă vor avea un efect toxic asupra celulelor umane la doze normale. Există o ușoară diferență în membranele celulare. Straturile duble lipidice în sine sunt instabile și nu ar putea să-și mențină forma și să-și susțină funcțiile . Sterolii sunt încorporați în straturile duble pentru a acționa ca agenți de rigidizare. Gruparea 3-hidroxil reprezintă gruparea polară „cap", iar scheletul de sterol nepolar și lanțul lateral se aliniază perfect cu lanțurile nepolare ale stratului dublu. În celulele umane, sterolul din membrană este colesterolul (Fig. 8-1). La ciuperci, sterolul este ergosterol (Fig. 8-2). Această diferență reprezintă singura sursă de selectivitate pe care o avem în tratarea infecțiilor fungice. Dezvoltarea de noi medicamente antifungice s-a concentrat pe această diferență ca o modalitate de a obține selectivitatea, creând medicamente antifungice foarte puternice, care sunt mult mai puțin toxice pentru gazda umană.

Infecții fungice subcutanate [22]

Micoza subcutanată se referă la un grup de boli fungice în care atât pielea, cât și țesutul subcutanat sunt invulvcd, dar de obicei nu are loc diseminarea către organele interne. Agenții cauzali sunt clasificați în mai multe genuri neînrudite. Acestea au caracteristicile comune: *(a)* sunt în primul rând saprofite ale solului cu virulență foarte scăzută și capacitate invazivă; și *(h)* în majoritatea infecțiilor umane și animale, acestea au acces ca urmare a unei traume a țesutului. Multe, dacă nu toate. organismele au potențialul de a stabili infecții locale în anumite circumstanțe, în funcție de adaptabilitatea lor și de răspunsul gazdei. Reacția tisulară în cele mai multe cazuri variază în funcție de agentul în cauză, dar de obicei rămâne o leziune localizată similară cu cea provocată de un corp străin. Principalele tipuri de boli sunt cromomicoza. spurotricoza. micelum. lobomicoză și entomoftorumicoză. Un tip de dimorfism însoțește infecția de către agenți ai acestor grupe. Organismele suferă o morfogeneză de la forma lor saprofită într-un stadiu tisular sau parazitar.

Reacții tisulare în urma bolilor fungice [21]

Răspunsul tisular al gazdei la ciuperca infectantă variază foarte mult și depinde în mare măsură de varietatea organismului invaziv. In infectiile dermatufite, eritemul este produs in general si este rezultatul iritatiei tesuturilor de catre urganism. Uneori, apare o inflamație severă, urmată de țesut cicatricial și formarea de kcluid. Aceasta rezultă dintr-un răspuns inflamator exagerat și o reacție alergică la urganism și produsele sale.

Cu organismele care invadează țesuturile vii, cum ar fi cele responsabile de bolile subcutanate și sistemice, există, în general, o reacție piogenă acută uniformă care cedează

TABELUL 8-5 Tipuri clinice de infecții fungice

Tip	Stare de boală	Organism cauzal
Infecții superficiale	Tinea versicolor Piedra	*Pityrosporum orbiculure* *Trichosporon aduneutn* (în timp ce) *Picdraia hortae* (negru)
Infecții cutanate	Pecingine a scalpului, piele FĂRĂ, unghii Candidoză a pielii, mucoase.	Dermatofite, *Microsporum, Trichophyton, Epidermophyton Candida albicans* și forme înrudite
Infecții subcutanate	unghii; uneori generalizate Cromomicoza Micetom micotic Entomoflhoromicoza	*Fonsecaeo pedrosni* și forme înrudite *Mlfscherin boydii, Mudurello mycetomi* și colab. *Basidlobalus haptosporus ConidloMux coronatus*
Infecții sistemice	Histoplasmoza Blastomicoza Paracoccidioidomicoza Coccidioidomicoza Criptococoza Sporotricoza Aspergiloza Mucormicoza Histoplasmoza duboisti	*Hlstoplasma capsulatum Blastomyces dermatitidis Paracoccidioides brusilienxis Cocddloides immitis Cryptococcus neuforotans Spartahrix scbenckii Aspergillus JumigatM Macor spp.. Abxidia* spp.. *Khiwpus* spp. *Histoplasma capsulatum* vur. *duboisii*

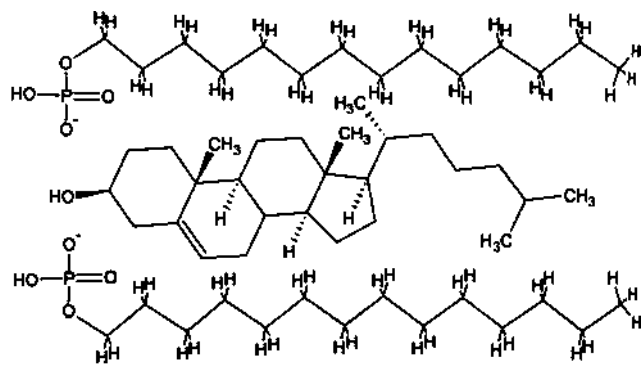


Figure 8–1 ■ Cholesterol embedded in a lipid bilayer.

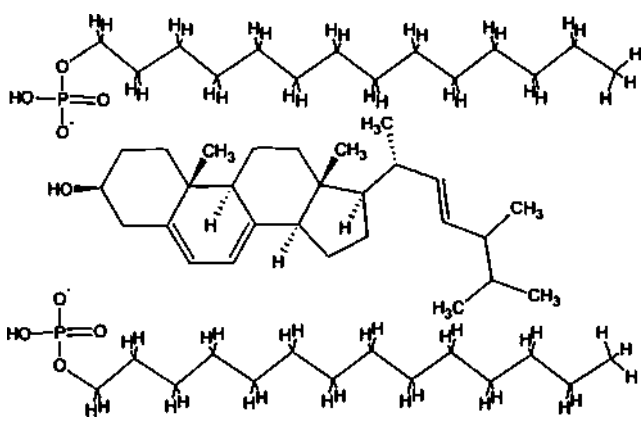


Figura 8-2 ■ Ergesterol încorporat într-un strat B lipidic.

la un caz; tialc thror coag caus; numl caz myc<

Top

Colle *wont* ment este af; subiect: b; sal icy functi

FATT Adult numit parte o folosit l sebum se cated. fapt salut

Stadi ul fungicului.

Proplc care este i ent în forme, de asemenea, fu cu un l Mirosurile de sal

Zinc Pi drous f< dar onl; banda hidratanta propiona.

Sodiun. uleiuri caprilice. Th< solubil

la o varietate de rezultate ale bolii cronice. Granulomul cu caseație și granulomul pulmonar fibrocazeos sunt rezultate potențiale ale infecției cu *capsularea Histoplasma,* iar arterita trombotică, o tromboză caracterizată printr-o necroză coagulativă purulentă și invazia vaselor de sânge, poate fi cauzată în timpul aspergilozei și mucormicozei. Numărul mare de specii fungice de multe morfotipuri. etiologia bolii lor și diversitatea rezultatelor fac micologia medicală un Held complex.

Agenți topici pentru dermatofitoze

Colectiv, dermatofitozele se numesc *tinea,* sau *inel mm.* Deoarece aceste infecții tind să fie de actualitate, tratamentul lor a fost direcționat către zonele de suprafață ale pielii. Pielea este o barieră formidabilă în calea pătrunderii medicamentelor și mulți dintre agenții topici funcționează cel mai bine dacă se adaugă un adjuvant care deschide funcția de barieră a pielii. Agenții cheratolitici cum ar fi acidul salicilic sau alți compuși a-hidroxi îndeplinesc această funcție în mod rezonabil.

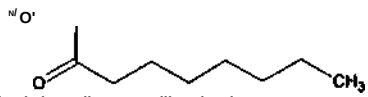
ACIZI GRASOS

Adulții au o substanță acidă, grasă în și pe piele, numită *sebum.* Sebumul funcționează ca un agent antifungic natural, pus din sistemul imunitar înnăscut. Acizii grași au fost folosiți de ani de zile cu ideea că dacă în zona infectată s-ar putea aplica o substanță asemănătoare sebumului, efectul sebumului ar fi crescut și ciupercile ar putea fi eradicate . Aplicarea acizilor grași sau a sărurilor acestora are de fapt un efect antifungic, deși unul slab. Acizii grași cu greutate moleculară mai mare au avantajul de a avea o volatilitate mai mică. Sărurile acizilor grași sunt, de asemenea, fungicide și oferă forme nevolatile pentru aplicare locală .

Acid propionic. Acidul propionic este un agent antifungic care nu este iritant și netoxic. După aplicare, este prezent în transpirație în concentrație scăzută (~0,0 l%). Formele Sall cu sodiu, potasiu, calciu și amoniu sunt dsn fungicide. Acidul propionic este un lichid limpede, corosiv, cu un miros caracteristic. Este solubil în apă și alcool. Pânzele sunt de obicei folosite deoarece sunt nevolatile și inodore.

EK propionat. Propionatul de zinc apare sub formă anhidrodă și ca monohidrat. Este foarte solubil în apă, dar doar puțin solubil în alcool. Sarea este instabilă la umiditate, formând hidroxid de zinc și acid propionic. Propionatul de zinc este folosit ca fungicid, în special pe maimuțele adezive.

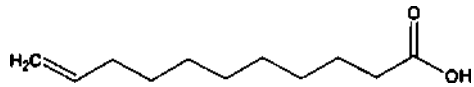
Caprilat de sodiu. Caprilatul de sodiu este preparat din acidul caprilic, care este o componentă a uleiurilor de cocos și palmier. Sarea precipită sub formă de granule de culoare crem care sunt stabile în apă și puțin solubile în alcool.



Caprilatul de sodiu este utilizat local pentru tratarea matomicozelor superficiale cauzate de C. *albicans* și *Trichophyton. Microsporum.* și *Epidermophyton* spp. Sarea de sodiu poate fi achiziționată sub formă de soluție, pulbere și unguent.

Caprilat de zinc. Caprilatul de zinc este o pulbere fină albă care este insolubilă în apă sau alcool. Compusul este utilizat ca fungicid topic. Sarea este foarte instabilă la umiditate.

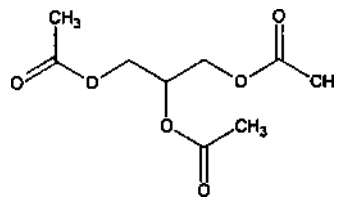
Acid undecilenic, USP. Acidul 10-undecenoic (Desenex. Cruex) are următoarea formulă moleculară:



Acidul se obține din distilarea distructivă a uleiului de ricin. Acidul undecilenic este un lichid galben vâscos. Este aproape complet insolubil în apă, dar este solubil în alcool și majoritatea solvenților organici.

Acidul undecilenic este unul dintre cei mai buni acizi grași pentru utilizare ca fungicid, deși ratele de vindecare sunt scăzute. Poate fi folosit în concentrații de până la 10% în soluții, unguente, pulberi . și emulsii pentru administrare topică. Preparatul nu trebuie aplicat niciodată pe membranele mucoase deoarece este un iritant sever. Acidul undecilenic a fost unul dintre agenții folosiți în mod tradițional pentru *piciorul atletului (tinea pedis).* Ratele de vindecare sunt însă scăzute.

Triacetina, USP. Triacetatul de gliceril (Enzactin. Fungacetin) este un lichid incolor, uleios, cu un miros ușor și un gust amar. Compusul este solubil în apă și miscibil cu alcool și cu majoritatea solvenților organici.



Activitatea triacelinei se datorează acidului acetic eliberat prin hidroliza compusului de către esterazele prezente în piele. Eliberarea acidă este un proces autolimitat, deoarece esterii sunt inhibați sub pH 4.

Acid salicilic și rezorcinol. Acidul salicilic este un acid aromatic puternic (pK., 2,5) cu proprietăți atât antiseptice, cât și keratolitice. Apare sub formă de cristale albe, asemănătoare unui ac sau o pulbere cristalină pufoasă, în funcție de modul în care compusul a fost scos din soluție. Acidul salicilic este doar puțin solubil în apă, dar este solubil în majoritatea solvenților organici. Aciditatea mai mare a acidului salicilic și solubilitatea sa mai mică în apă în comparație cu acidul p-hidroxibenzoic sunt consecința legăturii de hidrogen intramoleculare.

0

Acidul salicilic este utilizat extern în unguente și soluții pentru proprietățile sale antifungice și keratolitice. În sine, acidul sali cilic este un agent antifungic slab.

m-Hydroxyphcnol (resorcinol) posedă activitate antiseptică și keratolitică. Apare sub formă de cristale albe, asemănătoare unui ac și are un gust ușor dulce. Resorcinolul este solubil în apă, alcooli și solvenți organici.

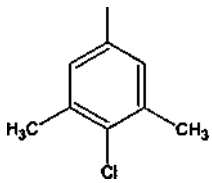
OH

OH

Adăugarea benzoică. Acidul benzoic posedă efecte antifungice apreciabile, dar nu poate pătrunde în stratul exterior al pielii în zonele infectate. Prin urmare, acidul benzoic atunci când este utilizat ca agent antifungic trebuie amestecat cu un agent keratolitic. Amestecuri adecvate sunt acidul benzoic şi acidul salicilic şi acidul benzoic şi rezorcinolul. Un preparat vechi care este încă în uz este Whitfield's Unguent. USP. Acest unguent conține acid benzoic. 6%, și acid salicilic, 6%, într-o bază petrolatum. Ratele de vindecare din astfel de preparate sunt scăzute.

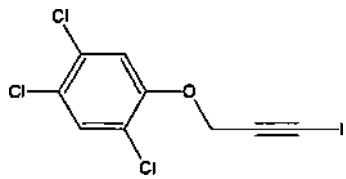
FENOLI ȘI DERIVAȚI LOR

Mai mulți fenoli și derivații lor posedă proprietăți antifuncționale topice. Unii dintre aceștia, cum ar fi hexilresorcinoli și paraclorometaxilenol (mai jos), au fost utilizați pentru tratarea infecțiilor cu tinea. Doi compuși fenolici, clioquinol și haloprogin. sunt încă oficiale în USP. Un al treilea agent, ciclopirox olamină. nu este un fenol, dar are proprietăți ca cele ale fenolilor. Toți acești agenți par să interfereze cu integritatea membranei celulare și cu funcționarea ciupercilor susceptibile.

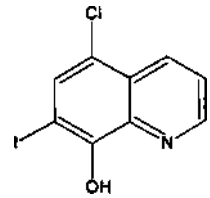


Haloprogin, USP. 3-Iodo-2-propinil-2,4,5-triclorfenil eterul (Halotex) cristalizează sub formă de alb până la galben pal, care sunt puțin solubile în apă și foarte solubile în etanol. Este un derivat eteric al unui fenol. Haloprogin este utilizat ca o cremă de 1% pentru tratamentul infecțiilor cu tinea superficială. Formulările de haloprogin trebuie protejate

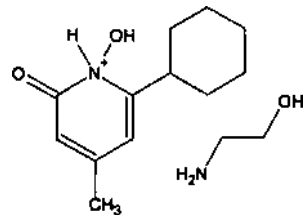
de la lumină deoarece compusul este fotosensibil. Halo Progin este disponibil sub formă de soluție și cremă, ambele într-o concentrație de 1%. Haloproginul nu este probabil primul agent topic care ar trebui recomandat. Deși ratele de vindecare pentru infecțiile fungice topice sunt relativ mari, acestea au un preț ridicat. De obicei, leziunea se agravează înainte de a se ameliora. Inflamația și iritația dureroasă sunt frecvente.



Clloqulnol, USP. 5-Clor-7-iod-8-chinolinol. 5-clor-8-hidroxi-7-iodochinolină. sau iodoclorhidroxichina (Vioform) apare sub formă de pulbere spongioasă, sensibilă la lumină, alb gălbui, care este insolubilă în apă. Vioform a fost inițial folosit ca un substitut pentru iodoform în credința că eliberează iod în țesuturi. A fost folosit ca pudră pentru multe afecțiuni ale pielii, cum ar fi dermatita atopică, eczeme, psoriazis și impetigo. Un unguent sau o cremă de 3% a fost folosit pe cale vaginală ca tratament pentru *Trichainanas vaginalis* vag initis. Cea mai bună utilizare pentru Vioform este în tratamentul topic al infecțiilor fungice, cum ar fi piciorul de atlet și mâncărimea. Este disponibilă și o combinație cu hidrocortizon (Vioform HC).



Ciclopirox Olamine, USP. Sare de etanolamină [2S] 6-ciclohexil-l-hidns xil-4-metil-2(IW)-piridinonă etanolamină (Lopiw este un agent antifungic cu spectru larg destinat numai utilizării topice. Este activ împotriva dermatofiților, precum și a drojdiilor patogene (C. *albicans)* care sunt agenți cauzali ai infecțiilor superficice.

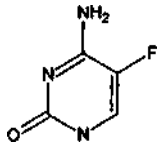


Ciclopirox este considerat un agent de elecție în tratamentul candidozei cutanate, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis și tinea versicolor. Este un agent de linia a doua pentru tratamentul onicomicozei (pecinginele unghiilor Loprox este formulat sub formă de cremă și loțiune, fiecare conține-

ng 1% din sarea de etanolamină solubilă în Waler. Se crede că ciclopiroxul acționează asupra membranelor celulare ale ciupercilor susceptibile la concentrații scăzute pentru a bloca transportul aminoacizilor în celule. La concentrații mai mari, integritatea membranei se pierde, iar constituenții celulari se scurg.

Antifungice nucleozide

Flucitozină, USP. [2S] **5-fluorocitozină. 5-FC. 4-amino- 5-fluor-2(1 ZO-pirimidinonă. 2-hidroxi-4-amino-5-fluoropirirnidina (Ancobon). 5-Fluorocitozina este un agent antifungic activ pe cale orală, cu un spectru foarte îngust de activitate. Este indicat numai pentru tratamentul infecțiilor sistemice grave ale tulpinilor susceptibile de infecții sistemice grave cu *KOCC-CUS, cauzate de tulida* . spp.**



Mecanismul de acțiune al 5-fiorocitosininei a fost studiat în detaliu și este prezentat în Figura 8-3. Medicamentul intervine în celula fungică prin transport activ pe ATPaze care transportă în mod normal pirimidinele. Odată intrat în celulă. 5-fluor-I ocytosinc este dezaminat într-o reacție catalizată de citozin-jeaminaza pentru a produce 5-fluorouracil (5-FU). 5-Fluorouraeil este metabolitul activ al medicamentului. 5-Fluorouracilul intră în căile de sinteză atât a ribonucleotidelor, cât și a dezoxiribonucleotidelor. Trifosfații de fluororibonucleotide sunt încorporați în ARN. determinând sinteza defectuoasă a ARN-ului. Această cale provoacă moartea celulelor. În seria dezoxiribonuclcotidelor. Monofosfatul de 5-tarodeoxiuridină (F-dUMP) se leagă de acidul vlO-metilentetrahidrofolic, întrerupând substratul cu un singur carbon care alimentează sinteza timidilatului. Prin urmare. Sinteza ADN-ului este blocată.

Rezistența la 5-FC este foarte comună și apare la a numărul de niveluri. Unul principal este la etapa în care medicamentul este transportat în celula fungică. Sistemul de transport devine pur și simplu impermeabil la 5-FC. Etapa de citozină deaminază este un alt punct în care apare rezistența, iar reacția UMP pirofosforilază este un al treilea punct în care celulele fungice pot deveni rezistente. Indiferent de care dintre aceste mecanisme operează, rezistența fungică se dezvoltă rapid și complet atunci când se administrează 5-FC. După câteva intervale de dozare, medicamentul este practic inutil. O strategie utilizată pentru a scădea rezistența și pentru a prelungi efectul 5-FC este administrarea acestuia cu antibioticul polien amfotericina B. Antibioticul creează găuri în membrana celulelor fungice, ocolind etapa de transport și permițând intrarea 5-FC. În plus, poate fi utilizată o doză mai mică de 5-FC, prevenind rezistența prin alte mecanisme pentru o perioadă mai lungă.

Antibiotice antifungice [27 ' 28]

Antibioticele antifungice alcătuiesc un grup important de agenți antifungici. Toate antibioticele sunt marcate de complexitatea lor. Există două clase: polienele, care conțin un număr mare de agenți, doar câțiva fiind utili și griseofulvina (un membru al clasei).

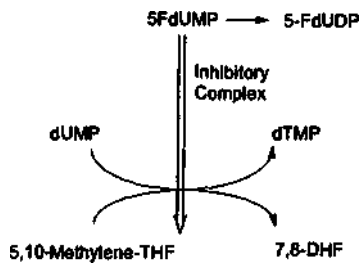
POLIENE

Un număr de antibiotice antifungice complexe structural au fost izolate din bacteriile din sol din genul *Streptoinyces.* Compușii sunt similari, prin aceea că conțin un sistem de duble legături conjugate în inele lactonice macrociclice. Ele diferă de structurile de tip eritromicină (macrolide: sec Capitolul 10). prin faptul că ele sunt mai mari și conțin sistemul conju gated *-ette* de duble legături. Prin urmare, ele sunt numite *antibiotice poliene.* Polienele utile clinic se împart în două grupări în funcție de dimensiunea inelului macrolidic. Polienele cu inele cu 26 de membri, cum ar fi natamicina (pimaricina), formează un grup, în timp ce macrociclurile cu 38 de membri . cum ar fi amfotericina B și nistatina, din celălalt grup. De asemenea, comune polienelor sunt *(a)* o serie

5 FUMP ------ ► 5FUDP —— 5-FUTP ---------- ► ARN

5FC M **5FC h ---------- ► 5-FU /**

Figura 8-3 ■ Mecanismul de acțiune al >'Lonxitozinei.



de grupări hidroxil pe porțiunea derivată din acid a inelului și *(b)* o deoxiaminohexoză legată glicozidic numită *micozamină.* Numărul de duble legături din inelul macrociclic diferă de asemenea. Natamicina, cel mai mic macrociclu, este o pentaenă; nistatina este o hexaenă; iar amfotericina B este un heptaenc.

Polienele nu au activitate împotriva bacteriilor, rickettsia. sau viruși, dar sunt agenți antifungici foarte puternici, cu spectru larg. Au activitate împotriva anumitor protozoare . precum *Leíshmania* spp. Sunt eficiente împotriva drojdiilor patogene, mucegaiurilor și dermatofitelor. Concentrațiile scăzute ale polienelor in vitro vor inhiba *Candida* spp.. *Coccidioides imtnitis. Cryptococcus neofbrmans. Capsulatum histoplasmatic. Blastomyces dennatitidis, Mucor ntucedo. Aspergillus fumigatus. Cephalosporium* spp.. și *Fusarium* spp.

Utilizarea polienelor pentru tratamentul infecțiilor sistemice este limitată de toxicitatea medicamentelor, solubilitatea lor scăzută în apă și stabilitățile lor chimice slabe. Am fotericina B. singura polienă utilă pentru tratamentul infecțiilor sistemice grave, trebuie solubilizată cu un detergent . Celelalte poliene sunt indicate doar ca agenți topici pentru infecțiile fungice superficiale.

Mecanismul de acțiune al polienelor a fost studiat în detaliu. Datorită formei lor tridimensionale, o structură nepolară asemănătoare unui butoi, acoperită de un grup polar (zahărul), ele pătrund în membrana celulelor fungice, acționând ca „componente false ale membranei". și se leagă strâns cu er gosterol. provocând perturbarea membranei, încetarea activității enzimelor membranare și pierderea constituenților celulari, în special ionii de potasiu. De fapt, prima reacție observabilă in vitro la tratarea unei culturi fungice cu amfotericină B este pierderea ionilor de potasiu. Medicamentul este fungistatic la concentrații mici și fungicid la concentrații mari. Acest lucru sugerează că la concentrații scăzute polienele se leagă de o componentă enzimatică legată de membrană, cum ar fi o ATPază.

Amfoteridn B, USP. Izolarea amfotericinei B (Fungizone) a fost raportată în 1956 de Gold și colab. [29] Compusul a fost purificat din berea de fermentație a unei culturi de sol a actinomicetului *Streptomyces nodosus,* care a fost izolat în Venezuela. Primul izolat din streptomict a fost un amestec separabil de doi compuși, desemnați amfotericine A și B. În culturile testate, compusul B s-a dovedit a fi mai activ și acesta este cel utilizat clinic. [w] Structura și stereochimia absolută sunt cele prezentate.

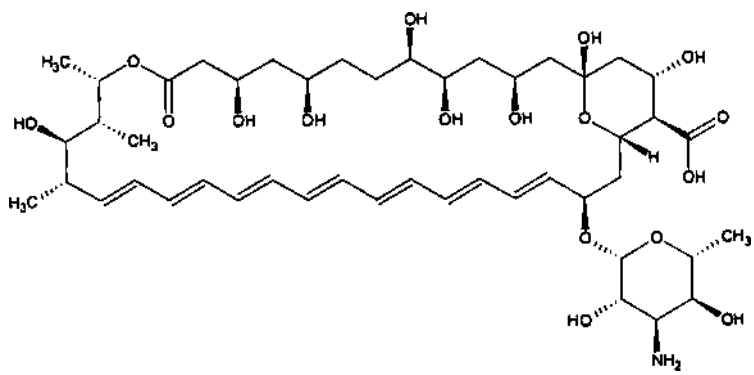
Se crede că amfotericina B interacționează cu sterolii membranari (ergosterolul din ciuperci) pentru a produce un agregat care formează un canal transmembranar. *Interacțiunile* intermoleculare de legături de hidrogen dintre grupările hidroxil, carboxil și amino stabilizează canalul în forma sa deschisă, distrugând activitatea de simport și permițând conținutului citoplasmatic să se scurgă. Efectul este similar cu colesterolul. Aceasta explică toxicitatea la pacienții umani. După cum sugerează și numele, amfotericina B este o substanță amfoteră, cu o grupare amino primară atașată la inelul de micozamină și o grupare carboxil pe macrociclu. Compusul formează cristale galbene intense care sunt puțin solubile în solvenți organici, dar insolubile în apă. Deși amfotericina B formează săruri atât cu acizi cât și cu baze, sărurile sunt doar ușor solubile în apă (~0,1 mg/mL) și. prin urmare, nu poate fi utilizat sistemic. Pentru a crea o formă de dozare parenterală, amfotericina B este stabilizată ca o dispersie coloidală tamponată în micelii cu deoxicolat de sodiu? [1] Structura în formă de butoi a antibioticului dezvoltă forțe interactive cu componentele micelare, creând o dispersie solubilă. Preparatul este ușor, sensibil la sare și la detergent.

Amfotericina B parenterală este indicată pentru tratamentul infecțiilor fungice severe, care pot pune viața în pericol, inclusiv formele diseminate de coccidioidomicoză și toplasmoza acestuia. sporotricoza. Blastomicoza nord-americană, criptococoza, mucormicoza și aspergiloza.

Utilitatea amfotericinei B este limitată de o prevalență ridicată a reacțiilor adverse. Aproape 80% dintre pacienții tratați cu amfotericină B dezvoltă nefrotoxicitate. Cefaleea febrilă, anorexia, suferința gastro-intestinală, starea generală de rău și durerile musculare și articulare sunt frecvente. Durerea la locul injectării și tromboflebita sunt complicații frecvente ale administrării intravenoase. Medicamentul nu trebuie administrat niciodată intramuscular. Activitatea hemolitică a amfotericinei B poate fi o consecință a capacității sale de a conduce colesterolul din membranele celulelor eritrocitare.

Pentru infecțiile fungice ale sistemului nervos central (SNC (cg. criptococoza), amfotericina B este amestecată cu lichidul cefalorahidian (LCR) care se obține dintr-un robinet. Soluția de amfotericină B este apoi reinjectată prin robinet. Pentru infecții severe, această procedură poate fi necesară (o se repetă de mai multe ori.

Amfotericina B pentru injectare este furnizată sub formă de prăjitură liofilizată sterilă sau pulbere care conține 50 mg de antibiotic cu



Se dispersează 41 mg de dcoxicolaie de sodiu în 10 ml de waler. Perfuzia, care furnizează 0,1 mg/mL, este preparată prin diluare suplimentară (1:50) cu 5% dextroză pentru injecție. Soluția salină normală nu poate fi folosită deoarece va sparge miceliile. Suspensia trebuie preparată proaspăt și utilizată în decurs de N ore. Chiar și pudra ar trebui să fie refrigerată și pro iKied de lumină.

Un număr de forme de dozare sterile [1] cu amfotericină B amestecată cu un purtător lipidic au fost dezvoltate cu scopul de a contracara toxicitatea limitatoare de doză a medicamentului după administrarea parenterală. Acestea includ amfotericină B dispersie coloidală (Amphocil. Amphocylc), „hub conține aproape părți egale de medicament și nilfat de colesterol într-o suspensie de particule asemănătoare discului; Abelcel, o combinație 1:1 de amfotericină B cu t.-a-dimirislloilfos- falidilcolină (7 părți) și t.-a-dimiristoilfosfatidil-tlvwl (3 părți) pentru a crea o suspensie de foi de tip panglică; ind amfotericina B lipozomală (AmBisomc). un preparat vezicular laminar mic constând dintr-un raport de tuf de aproximativ 1:10 de amfotericină B și lipide (fosfatidilcolină de soia hidrogenată, colesterol și discaroilfosfatidilcolină într-un raport de 10:5:4) pentru o suspensie apoasă.

Motivul din spatele acestor preparate lipidice este simplu: unfutericina B ar trebui să aibă o aviditate mai mare pentru vehiculul lipidic decât pentru colesterolul din membranele celulare. Prin urmare, toxicitatea ar trebui redusă. Amfotericina B asociată lipidelor ■vorbesc! să fie atrași în sistemul reticuloendotelial, concentrându-se în țesuturile limfatice, splină, ficat și plămâni, acolo unde se împrumută ciupercile infecțioase. Lipazele elaborate de ciupercile tlx și gazda ar trebui să elibereze medicamentul din lipide .w. făcându-l disponibil pentru a lega ergosterolul în membranele celulelor fungice pentru a-și exercita activitățile fungistatice și fungicide.

Utilizarea clinică a fiecăruia dintre preparatele lipidice aprobate a arătat o toxicitate renală redusă. Amfotericina lipozomală B bis a fost aprobată special pentru tratamentul aspergilozei pulmonare, datorită superiorității demonstrate de a fi suspensie stabilizată cu dezoxicolat de sodiu.

Amfotericina B este de asemenea utilizată local lo tratarea micozelor cutanate .rd mucocutanate cauzate de C. *albicans.* Medicamentul este furnizat într-o varietate de forme topice, inclusiv [1] < cremă, o loțiune 3%, un unguent 3% și o suspensie de 100 mg/mL. Suspensia orală este destinată tratării candidozei bucale și faringiene. Pacientul ar trebui
bate suspensia în gură și înghite-o. Suspensia are un gust foarte prost, așa că respectarea poate fi o problemă. A fost descrisă o rezistență care se dezvoltă lent la amfotericina B. Se crede că aceasta se referă la modificări ale membranei celulare fungice.

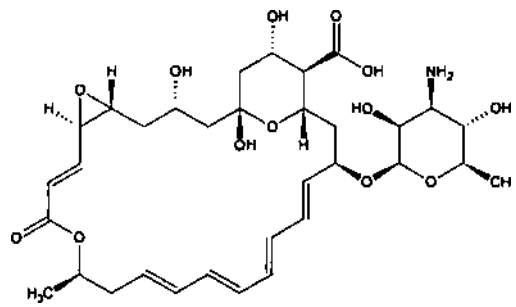
Nistatina, USP. Nistatina (Mycoslaliti) este un antibiotic polienic care a fost izolat pentru prima dată în 1951 dintr-o tulpină a actinomicetului *Streptonryces noursei* de către Hazen și Brown." Il apare sub formă de pulbere galbenă lo lan Nistatina este foarte puțin solubilă în solvenți organici. Compusul este instabil la umiditate, căldură și lumină.

Porțiunea agliconă a nistatinei se numește *nistatinolidă.* Il constă dintr-un inel de lactonă macrolidă cu 38 de membri care conține un singur lelraen și dienă, separate de două grupări metilene. [14] Agliconul conține, de asemenea, opt grupări hidroxil, o grupare carboxil și funcționalitatea esterului laclonic . Întregul compus este construit prin legarea conului agly la micozaminc. Structura completă a nislalinei a fost determinată prin degradare chimică și cristalografie cu raze X. [35]

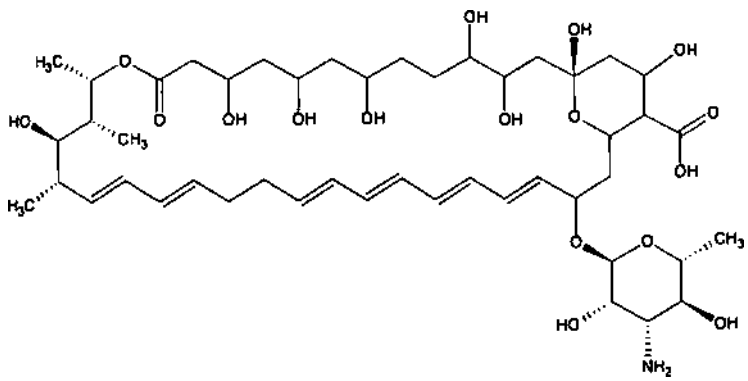
Nislalina nu este absorbită sistemic atunci când este administrată pe cale orală. Il este aproape insolubil în toate condițiile. De asemenea, este loxic pentru a fi administrat parenteral. Prin urmare, il este folosit doar ca agent topic. Nyslalin este un agent valoros pentru ireatmcnl infecțiilor moniliale locale și gastrointestinale cauzate de C. *albicans* și alte specii *de Candida* . Pentru irealmcnt de candidoză cutanată și mucocutanată se furnizează sub formă de cremă, oinimenl. si o pulbere. Comprimatele vaginale *sunt disponibile pentru controlul candidozei vaginale* . Tabletele orale și trochetele sunt utilizate în tratamentul candidozei gastrointestinale și orale. Combinațiile de nys tatin cu tetraciclină pot fi utilizate pentru a preveni creșterea excesivă a bolii cauzate de distrugerea microborei bacteriene a intestinului în timpul terapiei cu tetraciclină.

Deși nistatina este un compus pur cu structură cunoscută, doza sa este încă exprimată în unități. Un miligram de nistatin conține nu mai puțin de 2,(MX) unități USP.

Natamicină, USP? [6 , 37] Natamycin (pimaricin; Natacyn) este un antibiotic polienic obținut din culturi *de St reptoniyces natalensis.*



Structura natamicinei constă dintr-un inel de ton lac cu 26 de membri care conține un cromofor tetraen, o grupare carbonil lactonă nesaturată,



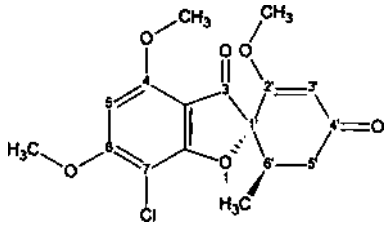
trei grupări hidroxil, o grupare carboxil, un epoxid *trans* și o micozamină unită glicozidic. Ca și celelalte antibiotice poliene, natamicina este amfoterică.

Mecanismul de acțiune al polienelor mai mici diferă de cel al amfotericinei B și al nistatinei. Polienele cu inele cu 26 de membri cauzează atât scurgeri de ioni de potasiu, cât și liza celulară în aceeași concentrație, în timp ce polienele cu inele cu 38 de membri cauzează scurgeri de potasiu la concentrații scăzute, fungistatice și liza celulară la concentrații ridicate, fungicide. Polienele mai mici sunt fungistatice și fungicide în același interval de concentrație.

Natamicina posedă activitate in vitro împotriva unui număr de drojdii și ciuperci filamentoase, inclusiv *Candida. Aspergil lus, Cephalosporiunt, Pénicillium,* și *Fusarium* spp. Medicamentul este furnizat sub formă de suspensie oftalmică 5% destinată tratamentului conjunctivitei fungice, blefaritei și keratitei.

Alte antibiotice antifungice

Griseofulvin, USP, Griseofulvin (Grisactin. Gris-PEG, Grifulvin) a fost raportat pentru prima dată în 1939 de Oxford și colab. [38] ca antibiotic obținut din ciuperca *Penicillium griseoful- vum.* A fost izolat inițial ca „factor de curling" în plante. Aplicarea extractelor care conțin antibioticul pe părțile frunzelor infectate cu ciuperci a făcut ca frunza să se încurce. Medicamentul a fost utilizat de mulți ani pentru acțiunea sa antifungică la plante și animale. În 1959. griseofulvina a fost introdusă în medicina umană pentru tratamentul infecțiilor cu tinea pe cale sistemică.



Griseofulvina este un exemplu de structură rară în natură, un compus spiro. Structura griseofulvinei a fost determinată de Grove et al. [39] să fie 7-clor-2',4,6-trimet-oxi-6'/3-metilspiro|benz.ofuran-2(3W)-l'-|2|ciclohexenă|-3,4'-dionă. Compusul este o pulbere albă, amară, stabilă la căldură.

der sau solid cristalin care este puțin solubil în apă, dar solubil în alcool și alți solvenți nepolari. Este foarte stabil când este uscat.

Griseofulvina a fost utilizată de mult timp pentru tratamentul administrat sistemic al infecțiilor cu pecingine refractare ale corpului, părului, unghiilor și picioarelor cauzate de specii de ciuperci dermatofitice, inclusiv *Trichopliytim. Microsporum.* și *Epidermophyton.* După absorbția sistemică, griseofulvina este transportată de circulația sistemică și de paturile capilare către piele, unghii și foliculii de păr, unde se concentrează în celulele precursoare de keratina, care sunt treptat exfoliate și înlocuite cu țesut sănătos. Griseofulvina este un agent fungistatic și ca nou. se dezvoltă țesut sănătos, medicamentul previne reinfecția . Tratamentul trebuie continuat până când tot țesutul infectat a fost exfoliat, deoarece țesuturile vechi vor încă susține și vor adăposti creșterea fungică. Terapia în țesuturile cu creștere lentă, cum ar fi unghiile, trebuie continuată timp de câteva luni. Respectarea regimului medicamentos este obligatorie). În unele cazuri, cum ar fi cu unghiile, este posibil să se observe țesut nou, sănătos, care crește pentru a înlocui țesutul infectat. Griseofulvina nu posedă activitate antibacteriană și nici nu este eficientă împotriva *Pityrosporum obicnlare.* cadranul organismului provoacă tinea versicolor.

Au fost raportate puține efecte adverse pentru griseofulvină. Cele mai frecvente sunt reacțiile alergice, cum ar fi erupții cutanate și urticarie, tulburări gastro-intestinale, dureri de cap, amețeli și insomnie.

Biodisponibilitatea orală a griseofulvinei este foarte slabă. Compusul este foarte lipofil cu solubilitate scăzută în apă. Cele mai reușite încercări de îmbunătățire a absorbției s-au axat pe crearea de griseofulvine micronizate (ultramicrosized, microsizcdt griseofulvine. Reducerea dimensiunii particulelor, în teorie, ar trebui să îmbunătățească dizolvarea în stomac și absorbția. Eficiența absorbției gastrice a griseofulvinei permite reducerea dozei ultramicrozate. de o treime au fost sintetizați mai mulți derivați structurali, dar nu au reușit să îmbunătățească absorbția Poate cel mai bun sfat pe care farmacistul îl poate da unui pacient care este pe cale să utilizeze griseofulvină este să ia medicamentul cu o masă grasă, ca și în cazul sosurilor de salată.

Griseofulvina este o otravă mitotică. [34] - [40] In vitro, oprește rapid diviziunea celulară în metafază. Determină o dizolvare rapidă, reversibilă a aparatului fusului mitotic, probabil prin legarea cu dimerul de tubulină care este necesar pentru ansamblul microtubulilor. Toxicitatea selectivă pentru ciuperci se datorează probabil înclinației medicamentului de a se concentra în țesuturile bogate în cheratina, unde dermatofitele stabilesc de obicei - infecții.

Altylammine și compuși înrudiți

Clasa alilaminei de agenți antifungici a fost descoperită» ca rezultat al screening-ului aleatoriu al unui inventar chimic de compuși cu activitate antifungică. Studiile de structură-activitate din serie au condus ulterior la descoperirea unor compuși cu potență sporită și activitate orală potențială, cum ar fi terbinafina. [41] - [4] - Investigarea mecanismelor de acțiune ale alilaminelor a demonstrat că compusul interferează cu o etapă timpurie în biosinteza ergosterolului și anume epoxidarea squalenului catalizat de squaletti epoxidaza. Squalen epoxidaza [43] formează un epoxid la poziția tk C2-C3 a squalenului (Fig. 8-4). Deschiderea epoi-

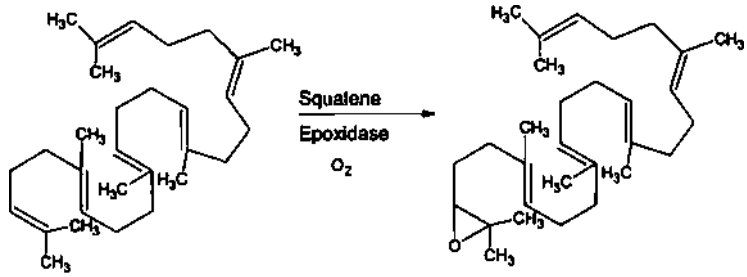


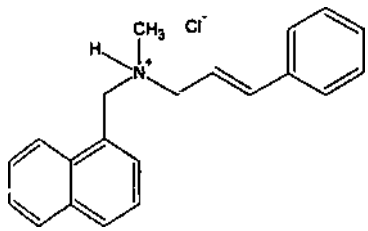
Figure 8-4 ■ Squalene epoxidase if'Kticn

Squalene

Jr sub cataliză acidă produce un carbocation care inițiază reacția „fermoar quulen'' care formează nucleul steroidului, lihibarea squalen epoxidazei oprește biosinteza (ergosterol și determină o acumulare de squalen, care destabilizează membrana celulară fungică. Aceste ciuperci, bul acțiunea lor împotriva drojdiilor patogene, astfel de *csCandidu* spp.. este în mare parte fungistatică.

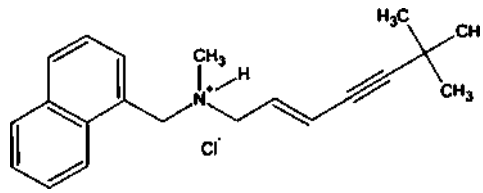
Două alilamine, naflirinc și terbinaTine. Ne-au fost aplicați agenți topici pentru tratamentul tinea pedis, tinea nuns și tinea corporis cauzate de *Trichophyton rubrum. Muphyton mentagrophytes.* sau *Epidermophyton flocco-* MI. respectiv. Agentul topic lolnaftatc, deși nu este o lifamină, inhibă squalen epoxidaza și are o activitate de spectru >'i similară cu cea a alilaminelor. Prin urmare, tolnaftate u clasificat cu alilaminci. Alilaminele au greutate slabă care formează săruri clorhidrat care sunt ușor solubile în apă.

Clorhidrat de haftifină, USP. Clorhidrat de N-metil-N-(3-fenil-.'pmpcnyi)-I-naphlhalencmelhanaminc (Naf -'III iv o pulbere cristalină albă care este solubilă în Aws polari, cum ar fi etanol și clorură de metilen. Este suplimentară într-o concentrație de 1% într-un gel cremă și un tratament inel pentru cremă și gel). picior și mâncărime jock Deși neaprobat pentru aceste utilizări, naftirmc a demonstrat eficacitate pentru tratamentul pecinginei din barbă, pecinginei scalpului și tinea versicolor.

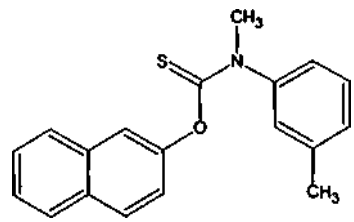


clorhidrat de letbinafină, USP. (£)-W-(6,6-di- nvthy I-2-hepten-4-yny 1)-/V-melhy 1-1 - naphlhalcne-me thana- „iKhidroclorura (Lamisil) este un ma- nul cristalin alb murdar care este solubil în solvenți organici polari, cum ar fi meta-

nu, etanol și clorură de metilen , dar este doar puțin solubil în apă. Baza liberă extrem de lipofilă este insolubilă în apă. Clorhidratul de terbinafinc este disponibil într-o cremă de 1% pentru administrare locală pentru tratamentul tinea pedis, tinea corporis și tinea cruris. Terbinafinc este mai puternic titan naftifinc și a demonstrat, de asemenea, activitate orală - împotriva onicomicozei (pecinginele unghiilor). Nu a fost aprobat în Statele Unite pentru administrare orală .



Tolnaftate, USP. O.2-Naftyl niW-dimetiltiocarbanilat (Tinactin. Aflatc. NP-27) este un solid cristalin alb care este insolubil în apă, puțin solubil în alcool și solubil în majoritatea solvenților organici. Compusul, un tioestcr de /1-naftol. este fungicid împotriva dermatofitelor, precum *Trichophyton, Microsporum.* și *Epiderniophytmt* spp., care provoacă infecții cu tinea superficială. Tolnaftat este disponibil într-o concentrație de 1% în creme, pulberi, aerosoli, geluri și soluții pentru tratamentul pecinginei, mâncărimii și piciorului de atlet. S-a demonstrat că tolnaftatul acționează ca un inhibitor al squalen epoxidazei [44] în ciupercile susceptibile, deci este clasificat cu antimicoticele alilamină. Tolnaftatul este formulat în preparate destinate a fi utilizate cu unghiile artificiale pentru a contracara șansele crescute de apariție a pecinginei patului unghial.



Agenți antifungici azolici

Azolii reprezintă o clasă de agenți antifungici sintetici care posedă un mecanism unic de actiune. Cu aceste medicamente, se poate obține selectivitate pentru ciuperca infectantă peste hust. În funcție de medicamentul azoic utilizat, se pot trata infecții variind de la simple dermatofitoze până la amenințătoare cu lifc. infecții fungice sistemice profunde. Cercetările în curs de desfășurare în Statele Unite vizează dezvoltarea azolilor și compușilor mai puternici care penetrează mai eficient bariera hemato-encefalică. Primii membri ai clasei au fost imidazolii puternic substituiți, cum ar fi clotrimazolul și miconazolul. Studiile de structură-activitate au arătat că inelul imidazol ar putea fi înlocuit cu un inel bioizostcric 1,2,4-triazul fără a afecta negativ proprietățile antifungice ale mulcculcului. Prin urmare, termenul generic mure *azoles* se referă la această clasă de agenți antifungici.

SPECTRU ANTIFUNGIC

Azolii sunt eficienți împotriva majorității ciupercilor care provoacă infecții superficiale ale pielii și membranelor mucoase, inclusiv dermatofite precum *Trichophyton. Epider mophyton.* și *Microspontm* spp. și drojdii precum conservele de C. *albi* . Pe de altă parte, ele prezintă, de asemenea, activitate împotriva drojdiilor care provoacă infecții sistemice, inclusiv *Coccidioides bmnitis. Cryptococcus neofortnans, Paracoccidioides bra- silensis, Petriellidiuni boydii. Blastomyces dermatitidis.* și *Histoplasma capsulatum.*

MECANISMUL DE ACȚIUNE

Efectele biochimiei azolilor și fungilor au fost studiate pe larg, dar mai sunt multe de învățat. [45] La concentrații mari in vitro (micromolare), azolii sunt fungicide; la concentrații scăzute in vitro (nanomolare), sunt fungistatice. Efectul fungicid este în mod clar asociat cu deteriorarea membranei celulare, cu luxul de componente celulare esențiale, cum ar fi ionii de potasiu și aminoacizii. Efectul fungistatic al azolilor la concentrație scăzută a fost asociat cu inhibarea enzimelor legate de membrană. O enzimă de clasă citocrom P-450, lanosterol 14a-dcmethylaza. este ținta probabilă pentru azoli. [46] P-450 posedă o muietate hem ca parte a structurii sale (Fig. 8-5). iar perechile de electroni de bază ale inelelor azule pot ocupa un loc de legare pe P-450, împiedicând răsturnarea enzimei. Funcția lanosterolului l4a-dcmcthyla.sc este de a îndepărta oxidativ o grupare metil din lanuslerol în timpul biosintezei ergosterolului.

Când demetilarea este inhibată, l4a-sterolul se acumulează în membrană, provocând destabilizare. Cum se întâmplă asta . mecanismele de reparare, cum ar fi sinteza chitinei, sunt inițiate pentru a repara deteriorarea. Acest lucru degradează și mai mult funcția membranei. Lanosterol 14a-demctilaza este, de asemenea, necesară pentru biosinteza chulesterolului la mamifere. iar azolii sunt cunoscuți că inhibă biosinteza chulesterolului. [47] În general, sunt necesare concentrații mai mari de azoli pentru a inhiba enzima mamiferelor. Aceasta oferă selectivitate pentru acțiunea antifungică. 1.2.4-triazulii par să cauzeze o incidență mai mică a efectelor endocrine și hepatotoxicitate decât imidazolii actuali, posibil din cauza unei afinități mai mici pentru enzimele citocromului P-450 de mamifer implicate. [48 Modul] principal de rezistență la triazolii și imidazolii în

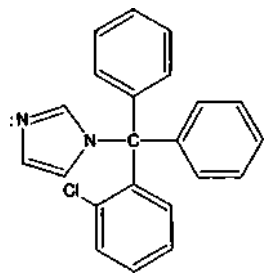
***C. albicans* este dezvoltarea uf mutatiuns în *ERG 11,* gena care codifică C14-a-stcrol demcthylasc. Aceste mutații par să protejeze hemul din buzunarul enzimei care se leagă de azol, dar permit accesul substratului natural al enzimei, lanosterol. Rezistența încrucișată este conferită tuturor azolilor. Efluxul de azule încrețit de caseta de legare a ATP (ABC-1, care transportă în mod normal colesterolul) și transportatorii majori ai superfamiliei facilitatoare pot adăuga rezistență la fluconazol în C. *albicans* și C. *glabrata.* Producția crescută de Cl4-a-stcrol dcmetilază ar putea fi o altă cauză a rezistenței.**

RELATII STRUCTURA-ACTIVITATE

Cerința structurală de bază a membrilor clasei azoice este un inel imidazol slab bazic sau L2,4-triazolc (pK, de 6,5 până la 6,8) legat printr-o legătură azot-carbon de restul structurii. La nivel mulecular, atomul de azot amidin (N-3 în imidazoli. N-4 în triazol se crede că se leagă de fierul hem al citocromului P-450 legat de enzimă pentru a inhiba activarea oxigenului molecular și a preveni oxidarea substraturilor steruidale de către enzimă. substituit (de exemplu, 2,4-diclorofcnil, 4-clorofnil sau 2,4-difluorfenil și alte grupări funcționale nepolare, numai 2. și/sau 2,4 produc compuși azolici eficienți. Substituția în alte poziții ale inelului produce compuși inactivi. Se presupune că porțiunea mare nepolară a acestor molecule imită partea steroidală nepolară a lanosterolului l4a-demctilază .

Funcționalitatea nepolară conferă o lipofilitate ridicată azolilor antifungici. Bazele libere sunt de obicei insolubile în Waler, dar sunt solubile în majoritatea solvenților organici, cum ar fi etanolul. Flucunazol. care posedă două fragmente triazoice polare. este o excepție, deoarece este suficient de solubil în apă pentru a fi injectat intravenos ca soluție a bazei libere.

***Clotrimazol, USP.* l-(o-Chloro-aa-diphenylbenzjl- imidazol (Lotrimin. Gyne-Lotrimin. Mycelex) este un medicament antifungic cu spectru hr# care este utilizat local pentru lamentarea tineei infeetiuns și a candidozei. Apare ca un solid cristalin care este o bază organică solubilă în apă și este cel mai puțin solubilă în apă și este o bază organică solubilă în apă. dui poate fi solubilizat prin acizi minerali diluați.**



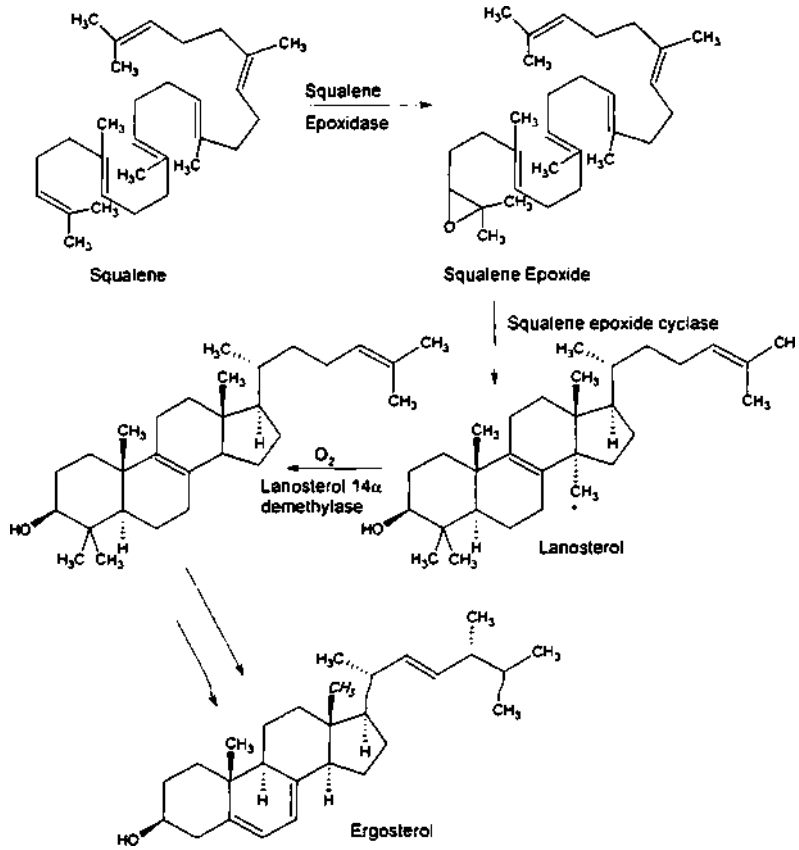


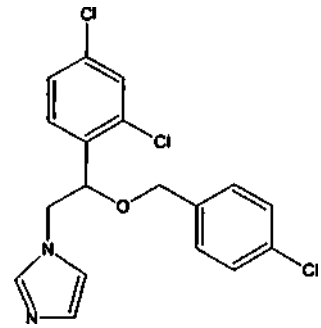
Figure 8-5 ■ The inhibitory action of azole antifungal agents on the lanosterol 14-a-demethylase reaction.

Clotrimazolul este disponibil sub formă de soluție în polietilenă Jul 400. o loțiune și o cremă într-o concentrație de l" Toate sunt indicate pentru tratamentul tinea pedis. ITU cruris, tinea capitis, tinea versicolor sau cutanată :adidiaza. O cremă vaginală 1% și comprimate de 100 mg:tJ sunt disponibile pentru vulvodiază. 'Atrimuok este extrem de stabil, cu un termen de valabilitate de mai mult de 5 ani.

Deși clotrimazolul este eficient împotriva unei varietăți de drojdii Jkgenic și este rezonabil de bine absorbit pe cale orală, .11« tulburări gastrointestinale severe. De asemenea, se leagă extensiv de proteine și. prin urmare, nu este considerat optim

•""disponibil. Clotrimazolul nu este considerat adecvat pentru tratamentul infecțiilor sistemice.

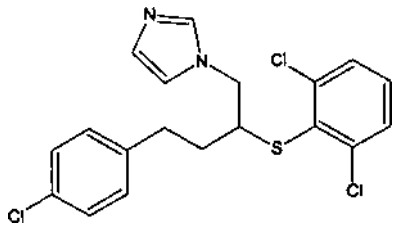
de ftonazof , *USP.* l-[2-|(4-Clorfenil)me- ■■.Av|-'42,4-diclorfenil)ctil]-lW-imidazol (Specta- 'Ct este o sare albă cristalină a acidului azotic a econazolc. Este .1;-lichtly solubilă în apă și în majoritatea solvenților organici.



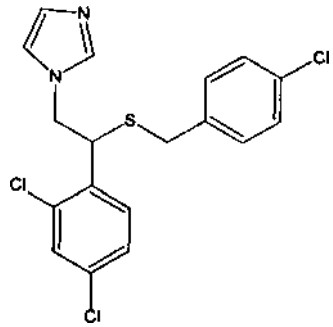
Econazolul este utilizat ca o cremă 1% pentru tratamentul topic al infecțiilor locale cu tinea și al candidozei cutanate.

***Nitrat de butoconazol, USP.* l-[4-(4-Clorfenil)-2- |(2,6-diclorfenil)-tioJbutil|-IH-imidazolc (Femstat) este**

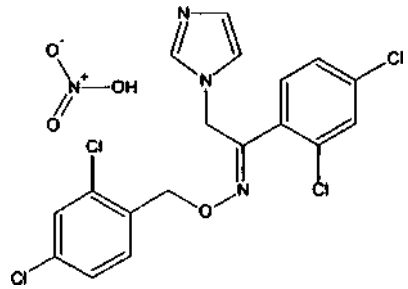
un medicament antifungic cu spectru extrem de larg care este eficient în mod specific împotriva *C. albicans.* Este furnizat sub formă de cremă vaginală care conține 2% sare. Este destinat tratamentului candidozei vaginale.



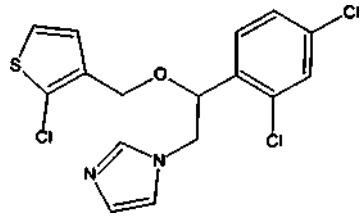
Nitrat de sulconazol, USP. L-[2,4-Dicloro-^-[/>-clorobenzil)tio|phcnclhyl|imidazol mononitrat (Exelderm) este sarea albă cristalină a sulconazolului a acidului azotic. Este puțin solubil în apă, dar solubil în etanol. Sarea este utilizată într-o soluție și o cremă în concentrație de 1% pentru tratamentul infecțiilor locale cu tinea, cum ar fi mâncărimea, piciorul de atlet și pecingine.



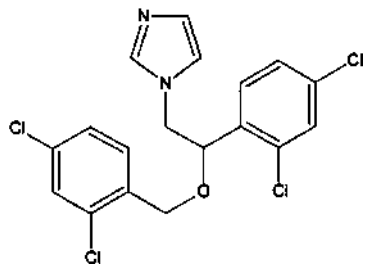
Nitrat de oxiconazol, USP. (Z)-l-(2,4-diclorfenil)-2-(IH-imidazol-l-il)ctanonă-O-[2,4-diclorofcnil) metiljoximă mononitrat (Oxistat) este o sare albă cristalină a acidului azotic. Este utilizat în forme de dozare de cremă și loțiune în concentrație de 1% pentru tratamentul tinea pedis, tinea corporis și tinea capitis.



Tioconazol, USP. l-|2-|(2-clor-3-ticnil)mctoxi]-2-(2,4-diclorfenil)etiiilJ-1//-imidazol (Vagistat) este utilizat pentru tratamentul candidozei vulvovaginale. Este disponibil un unguent vaginal care conține 6,5% din baza liberă. Tio conazol este mai eficient împotriva *Torttlopsis glabrata* decât alți azoli.



Baza liberă este disponibilă sub formă injectabilă, solubilizată cu polietilen glicol și ulei de ricin. și destinate tratamentului infecțiilor fungice sistemice grave, cum ar fi candidoza, coccidioidomicoza, criptococoza, petriellidioza. si paracoccidioidomicoza. De asemenea, poate fi utilizat pentru tratamentul candidozei mucocutanate cronice. Deși efectele toxice grave ale administrării sistemice de miconazol sunt relativ rare, tromboflebita, pruritul, febra și tulburările gastro-intestinale sunt relativ rare. common.

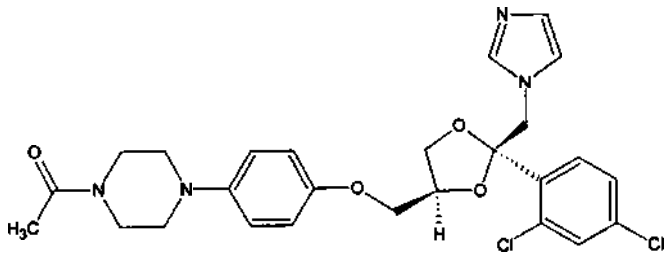


Nitrutul de miconazol este furnizat într-o varietate de forme de dozare (cremă, loțiune, pulbere și spray) pentru tratarea infecțiilor cu tine și a candidozei cutanate. Creme vaginale și supozitoare sunt, de asemenea, disponibile pentru tratamentul candidozei vaginale. O concentrație de 2% din sare este utilizată în preparatele topice moo.

Ketoconazol, USP. l-Acetil-4-|4-||2-(2,4-dicloru-fenil)-2(IH-imidazolc-l-ilmctyl)-l.3-dioxolan-4-il|melh-oxi]fenil]piperazina (Nizoral) este un spectru larg de imid azoli pentru tratamentul antifungic al sistemului fungic sau antifungic. Este un compus slab bazic care apare ca un solid cristalin alb care este foarte ușor solubil în Waler.

Biodisponibilitatea orală a ketoconazolului depinde de un pH acid pentru dizolvare și absorbție. Antiacidele și picăturile, cum ar fi antagoniștii Hj-histaminc și anticolinergicele, care inhibă secreția gastrică interferează cu absorbția orală a acesteia.

Nitrat de miconazol, USP. I -[2-(2,4-diclorfenilD-2-| 2,4-diclorfenil Imetoxi |etil |-1 //-imidazol mononitrat (Monistat. Micatina) este o bază slabă cu un pKa de 6,65 Sarea acidului azotic apare sub formă de cristale albe care sunt cel mai puțin solubile în apă și solvenți organici.



taonazolcul este metabolizat extensiv la metaboliți inactivi, iar calea primară nr excretinn este enterohepatică. Se estimează că se leagă în proporție de 95 până la 99% de proteinele din plasmă.

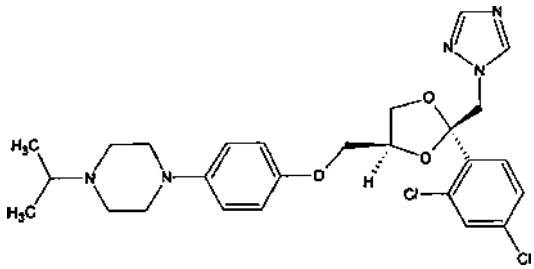
Hepalntoxicitate. în primul rând de tip hepatocelular, este cel mai grav efect advers al ketnconazolului. Se știe că ketoconazolul inhibă biosinteza colesterului, [47] sugerând că lanosterolul l4a-demetilaza este inhibat la mamifere, precum și la ciuperci. S-a raportat, de asemenea, că dozele mari scad nivelurile de testosteron și corticosteron, reflectând inhibarea - citocromului P-450 - implicate în enzimele biosterice umane implicate în enzimele biosterice. [48] Citocromul P-450 Midazele responsabile pentru metabolismul diferitelor medicamente pot fi, de asemenea, inhibate de către ketoconazol pentru a provoca efecte sporite. Astfel, ketoconazolul provoacă creșteri semnificative clinic ale concentrațiilor plasmatice de ciclosporină, fenitoină și terfenadină.

Ketoconazolul este un compus racemic, format din H5-25.4/? și izomeri *cis-2RAS* . O investigare a potențelor relative ale celor patru diastereomeri posibili ai cetoconazolului împotriva lanosterolului 14a-demetilaza [w de șobolan] a indicat că 25,4//? izomerul a fost de 2,5 ori mai activ decât enantiomerul său M. Izomerii *trans* , 25,45 și *2R.4R,* sunt mult mai puțin activi. [49]

Kctocnnazolul este recomandat pentru tratamentul infecțiilor fungice sistemice: candidoză (inclusiv afte ml și forma cronică mucncutanenus), - domicoză coccidioză, blastomicoză, histoplasmoză, cromomicoză, ajutor paracoccidioidomicoză. Este, de asemenea, utilizat pe cale orală pentru a trata infecțiile dermatofitice cutanate refractare care nu răspund la terapia topică sau griseofulvina orală. Se raportează că acțiunile antifuncționale ale ketoconaznle și polien antibintic am photericin B se antagonizează reciproc.

Ketoconazolul este utilizat topic într-o concentrație de 2% într-o cremă și într-un șampon pentru gestionarea candidozei cutanate Șl a infecțiilor cu tine.

Terconazol, USP. rw-l-|4-||2-(2,4-diclonifenil)-2-(1Z/-1,2,4-triazol-l-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil|-4-(l metiletiDpiperazina (Terazol), care este un derivat de control al triazolului, care este utilizat exclusiv pentru controlul triazolului. Moniliaza vulvovaginală cauzată de *C. albicans* și alte specii *de Candida* Este disponibilă în creme care conțin 0-4 și 0,8% din bază liberă destinate perioadelor de tratament de 7 și, respectiv, 3 zile. Sunt disponibile și supozitoare care conțin 80 mg de bază liberă.

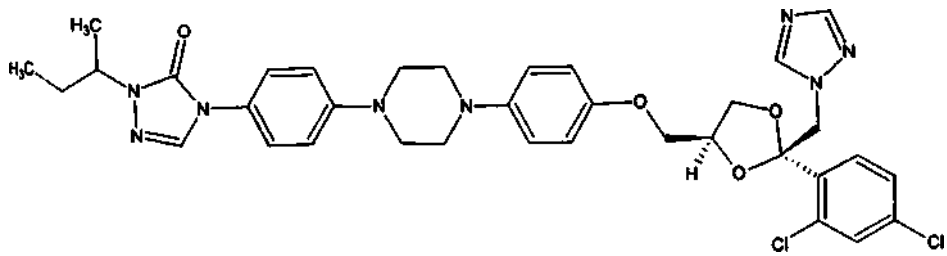


Itraconazol, USP. 4-|4-|4-|4-||2-(2,4-diclorfenil)-2-l Wl,2,4-triazol-1-il metil)-1,3-dioxolan-4-il|metoxi] fenil |-1-piperazinil (fenil |-2,4-dihidro-2-l-i- l)-3//-1,2,4-lriazol-3-ona (Sporanox) este un membru unic al clasei azoli care conține două fragmente triazol în structura sa, un 1,2,4-triaznle slab bazic și un l,2,4-triazol-3-onă nebazic.

Itraconazolul este un agent antifungic activ pe cale orală, cu spectru larg, care a devenit o alternativă importantă la ketoconazol . Este necesar un mediu acid pentru solubilizarea optimă și absorbția orală a itraconazolului. Medicamente precum antagoniștii H2 . histaminice și antiacidele, care reduc aciditatea stomacului, reduc absorbția sa gastrointestinală. Mâncare

îmbunătățește foarte mult absorbția itraconazolului, aproape dublând - biodisponibilitatea sa orală. Medicamentul se leagă avid de proteinele plasmatice (aproape 99% la concentrații eficiente din punct de vedere clinic) și este metabolizat extensiv în ficat. Doar unul dintre numeroșii metaboliți, și anume 1-hidroxiitraconazolul, are activitate antifungică semnificativă. Practic, niciun medicament nemodificat nu este excretat prin urină. Astfel, doza nu trebuie ajustată la pacienții cu insuficiență renală. Timpul de înjumătățire prin eliminare al itraconazolului variază între 24 și 40 de ore.

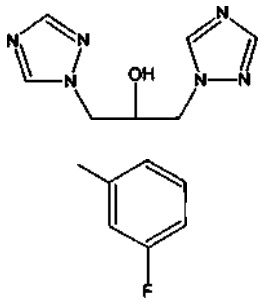
Principalele indicații pentru itraconazol sunt pentru tratamentul - infecțiilor fungice sistemice, inclusiv blastomicoza, histoplasmoza (inclusiv pacienții infectați cu virusul im munodeficienței umane [HIV]), micoza coccidioido nonmeningeală. paracoccidioidomicoza și sporotricoza. De



asemenea, poate fi eficient în tratamentul pergelozei, candidozei de organe diseminate şi profunde, meningitei coccidioide şi criptococozei.

În general, itraconazolul este mai eficient şi mai bine tolerat decât ketoconazolul. Spre deosebire de kctoconazol, nu este hepatotoxic şi nu provoacă supresie suprarenală sau testiculară în dozele terapeutice recomandate. [4] Cu toate acestea, itraconazolul poate inhiba oxidazele citocromului P-450 implicate în metabolismul medicamentelor şi xenobiotice şi este cunoscut că creşte nivelurile plasmatice ale medicamentelor antihistaminice terfenadină şi astemizol.

Fluconazol, USP. a-(2,4-difluorfenil)-a-(1A/-l.2, 4-triazo)-l-ilmetil)-lW-l,2,4-triazol-l-etanol sau 2,4-difluor-aa-bis(lW-1. 2,4-triazol-l-il-ilmetil) solubil în apă (difluor-l-alcometil)benzol (difluor-l-etanol) bis-triazol cu proprietăţi antifungice cu spectru larg care este potrivit atât pentru administrare orală cât şi intravenoasă ca bază liberă. Soluţiile intravenoase de fluconazol conţin 2 mg de bază liberă în 1 mL de clorură de sodiu izotonică sau vehicul dextroză 5%.



Biodisponibilitatea orală a fluconazolului, după administrarea formelor de dozare de comprimate sau suspensii orale, este excelentă. Aparent, prezenţa a două inele triazolice slab bazice în moleculă conferă suficientă solubilitate apoasă pentru a echilibra lipofilitatea grupării 2,4-difluorfenil. Absorbţia orală a fluconazolului, spre deosebire de absorbţia orală a kctoconazolului sau itraconazolului, nu este afectată de modificarea aciditătii gastrointestinale sau de prezenţa alimentelor.

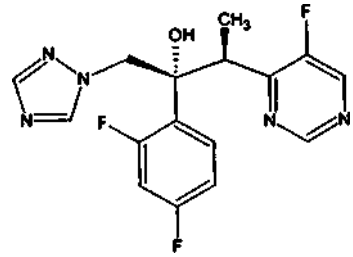
Fluconazolul are un timp de înjumătăţire prin eliminare relativ lung, variind de la 27 la 34 de ore. Pătrunde bine în toate cavităţile corpului, inclusiv în LCR. Legarea fluco nazolului la proteinele plasmatice este mai mică de 10%; medicamentul este îndepărtat eficient din sânge prin hemodializă. Fluconazolul experimentează puţin sau

nu are metabolism hepatic şi se excretă substanţial nemodificat prin urină. O cantitate mică de fluconazol nemodificat (~ 10%) este excretată în fecale. Efectele secundare ale flucon azolului se limitează în mare parte la simptome gastrointestinale minore. Inhibarea citocromului P-450 oxidazelor de către conazolul gripal poate da naştere la interacţiuni semnificative clinic care implică niveluri plasmatice crescute de ciclosporină, fenitoină . şi medicamentele hipoglicemiante orale (tolbutamidă, glipi zide. şi gliburidc). Fluconazolul nu pare să interfereze cu biosinteza corticosteroizilor sau androgenilor în dozele utilizate pentru tratarea infecţiilor fungice sistemice.

Fluconazolul este recomandat pentru tratamentul şi profilaxia candidozei de organe diseminate şi profunde. De asemenea, este utilizat pentru a controla candidoza esofagiană şi orofaringiană . Datorită pătrunderii sale eficiente în LCR, fluconazolul este un agent de elecţie pentru tratamentul meningitei criptococice şi pentru profilaxia împotriva criptococozei la pacienţii cu SIDA. Deşi fluconazolul este, în general, mai puţin eficient decât kctoconazolul sau itraconazolul împotriva coccidioidomicozei nonineningcale, este terapia preferată pentru meningita coccidioidală. Fluconazolul se pretează la terapii cu o singură doză pentru candidoza vaginală.

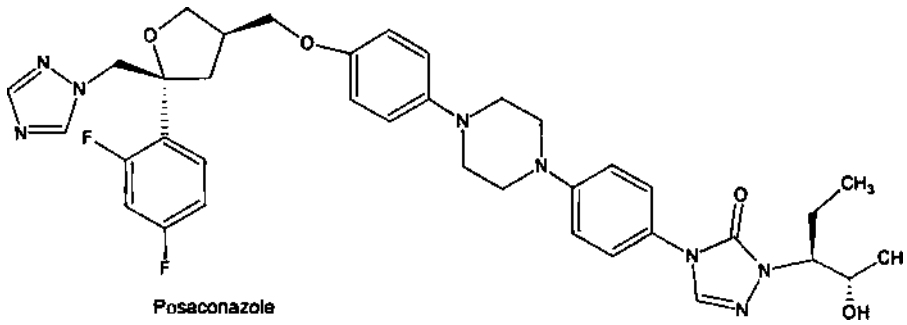
STRATEGII ANTIFUNGICE MAI NOI

Un nou azol, voriconazol.™ este în prezent în studii clinice în Statele Unite.

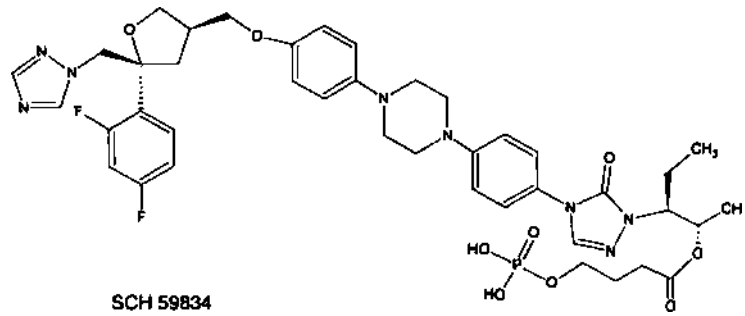


Spre deosebire de fluconazol, voriconazolul are activitate puternică împotriva unei game largi de ciuperci, inclusiv a agenţilor patogeni importanţi clinic. Mai multe publicaţii au fundamentat utilizarea voriconazolului împotriva unora dintre agenţii patogeni fungici mai noi şi mai rari. Voriconazolul este mai puternic decât itraconazolul împotriva *Aspergillus* spp. şi este comparabil cu posacotu- zolul,'° un alt azol care se află în studii clinice, în activitatea sa împotriva *C. albicans.* În general. *Candida* spp. care sunt mai puţin sensibili la fluconazol au CMI mai mari la voricona zol. Activitatea in vitro a posaconazolului pare a fi similară cu cea a voriconazolului. Posaconazolul se află în prezent în studii clinice phis-III, iar dovezile eficacităţii posaconazolului împotriva unei varietăţi de modele fungice, în special a celor rare, continuă să se acumuleze. Posaconazolul prezintă o biodisponibilitate orală ridicată, dar solubilitatea sa scăzută în apă face imposibilă formularea într-o soluţie intravenoasă.

O căutare a potenţialelor forme promedicamente de posaconazol In a dat un posibil candidat. SCH 59884. Compusul este inactiv in vitro dar este defosforilat in vivo pentru a produce esterul 4-hidroxibutirat activ. Acest compus este hidrolizat la compusul părinte din ser. PosaconazoL' suferă o reciclare enterohepatică extinsă, iar cea mai mare parte a dozei este eliminată în bilă şi fecale.

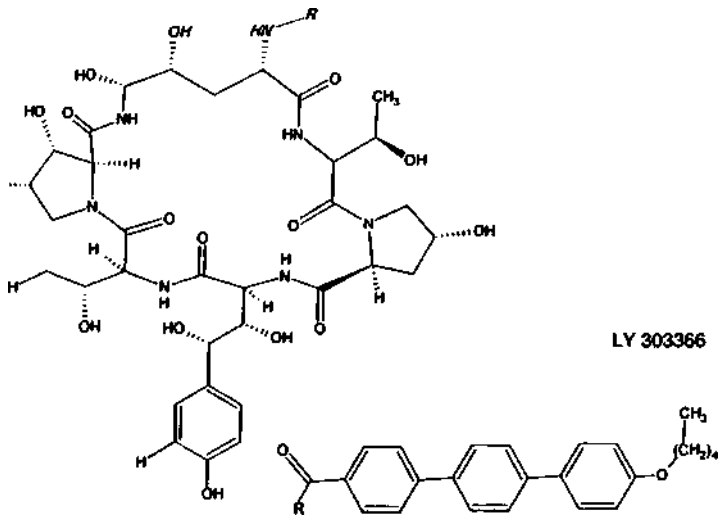


Posaconazole



SCH 59834

Syn2869 este un nou compus cu spectru larg care conține lanțul lateral piperazină-fenil-triazolon comun itraconazol și posaconazol. și prezintă potență și un spectru antifungic asemănător cu cele ale acestuia din urmă. SyitM demonstrează o activitate mai bună decât itraconazolul în modelele animale de C. *albicans. C. glabrata și Cryptococ cus neoformans.* Biodisponibilitatea orală (F) este de 60%. și s-a afirmat că raporturi țesut-ser mai mari decât cele găsite pentru itracona zole contribuie la o eficacitate mai mare a compusului într-un model de aspergiloză pulmonară invazivă. Syn2869 demonstrează, de asemenea, o activitate considerabilă împotriva agenților patogeni comuni ai mucegaiului.

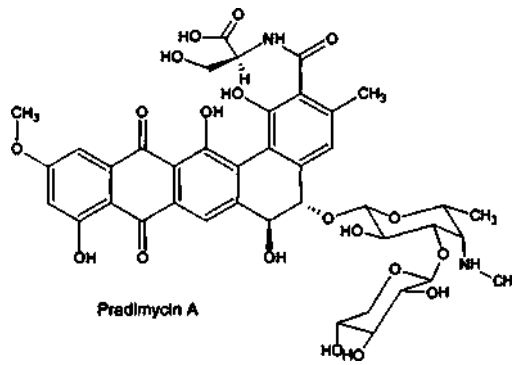


LY 303366

ECHINOCANADINE ŞI PNEUMOCANADINE

Echinocanadinele [51] şi pneumocanadinele strâns înrudite [52] sunt produse naturale care au fost descoperite în anii 1970. Acţionează ca inhibitori necompetitivi ai (1,3)->3-z/-glucan sintetazei. [53] un complex de enzime care formează polimeri stabilizatori de glucoză în peretele celular fungic. Trei derivaţi solubili în apă ai echinocanadinelor şi pneumocanadinelor sunt în stadiu final de dezvoltare clinică, dar nu au fost încă comercializaţi.

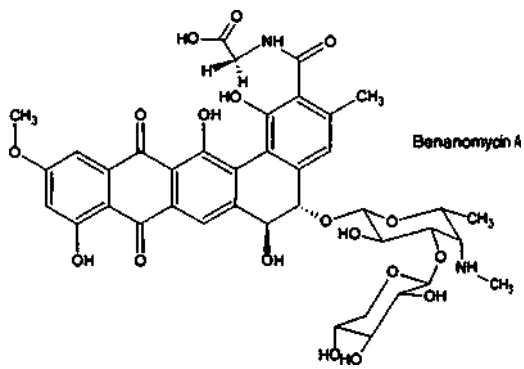
LY 303366 este un derivat al lanţului lateral pentiloxiterfenil al echinocanadinei B care a fost descoperit la Eli Lilly. A fost autorizat pentru utilizare parenterală în 2000. Studiile au arătat că MIC-urile LY 303366 împotriva *Catulidii* spp. intervalul de la 0,08 la 5,12 gg/mL şi activitate similară a fost obţinută împotriva *Aspergillus* spp. Studiile arată o activitate foarte puternică a compusului în modelele animale de candidoză diseminată , aspergiloză pulmonară şi candidoză esofagiană.

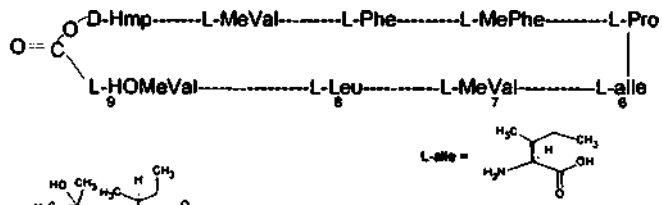


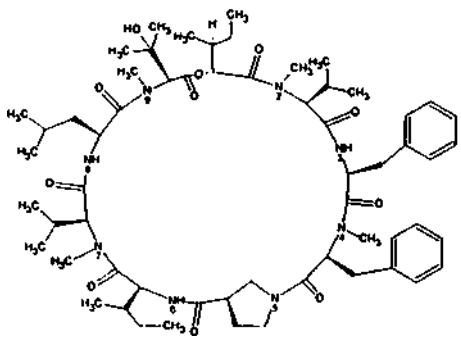
AUREOBASIDINE [54]

Aureobasidin A este o depsipeptidă ciclică care este produsă prin fermentaţie în culturi de *Aureohasidium pullulan.* Aureo bazidina A acţionează ca un inhibitor necompetitiv cu legare strânsă al enzimei inozitol fosforilceramidc sintază (IPC sintaza [55]), care este o enzimă esenţială pentru biosinteza golipidelor sfinului fungic. O caracteristică structurală unică a aureobazidinelor este N-metilalionul a patru din şapte atomi de azot de amidă. Lipsa tautomeriei dictată de N-melilarea poate contribui la formarea unei soluţii stabile, care are forma oarecum ca un vârf de săgeată, - conformaţia presupusă biologic activă a aureobazidinei-A.

Pradimicinele şi benanoniicinele sunt naftacencquinone care leagă mananul în prezenţa Ca2 * pentru a perturba membrana celulară în ciupercile patogene. Ambele demonstrează o activitate bună in vitro şi in vivo împotriva *Candida* spp. şi izolate clinice *Crypioiomis nenfonnans* .







AGENȚI ANTIBACTERIENI SINTETICI

4 număr de compuși organici obținuți prin sinteză chimică pe baza compușilor model au activitate antibac- riană utilă pentru tratamentul infecțiilor locale, sistemice și/sau ale tractului nenar. Unele clase chimice de agenți antibacterieni sintetici includ sulfonamidele, anumiți compuși nitro-taerociclici (de exemplu, nitrofuranii și metroniiolul) și chinolonele. Unii agenți antibacterieni care •Jil pentru a atinge concentrații adecvate în plasmă sau țesuturi pentru tratamentul infecțiilor sistemice în urma administrării orale t parenterală sunt concentrați în urină, .aici pot fi eficienți pentru eradicarea infecțiilor tractului urinar. Nitrofurantoina (un nitrofuran), acidul nalidixic (un quin-.ta| și metanamina sunt exemple de astfel de infecții ale tractului urinar.

Chinolone

Chinolonele cuprind o serie de rentări antibacteriene sintetice modelate după acidul nalidixic, o derivată de naftiridină introdusă pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar în 1961 Grupările heterociclice izosterice din această clasă includ chinolonele (de exemplu, norfloxacină, ciprofloxacină și lofridină). Acidul nalidixic și en- MKini. și tecinnoline (de exemplu, cinoxacină, utilitatea clinică a chinolonelor a fost limitată în mod limitat la tratamentul infecțiilor tractului urinar, infecțiilor tractului urinar, bună absorbție orală, activitate. Principalele proprietăți utile, ca rezultat al unor investigații extinse de structură-activitate, conducând compuși cu potență sporită, spectru extins l (activitate și proprietăți de absorbție și distribuție îmbunătățite.), clasa a evoluat până la punctul în care anumiți membri mai noi sunt utili pentru tratamentul unei varietăți de infecții grave. De fapt, acești analogi mai puternici sunt ■•'melime clasificate separat (de la agenții [1 'Mi-specifici] urinari) ca fluorochinolone, deoarece toate l itcnibcrs din grup au un substituent 6-fluoro în s.xnmon.

Studiile de structură-activitate au arătat că fragmentul de acid 1,4-dihi-iM-oxo-3-piridincarboxilic este esențial pentru activitatea intibacteriană. Sistemul piridonc trebuie să fie anul- Utcd cu un inel aromatic. Înlocuirile izosterice ale nitrosenului (sau atomilor de carbon în pozițiile 2 (cinnoline), 5 (1,5-'i^hyndincs). 6 (1,6-naftiridine) și 8 (1,8-naftiri-i'lw în concordanță cu menținerea activității antibacteriene, deși introducerea substituenților la poziția 2 reduce activitatea, elimină sau elimină pozițiile 5.7). .iJlyl. și 8 din inelul inelat pot fi substituite cu efecte -.«l. De exemplu, substituțiile de pipcrazinil și 3-aminopiroli- ^nil în poziția 7 s-au dovedit a transmite o activitate sporită pe membrii clasei de chinolonă împotriva A *Mimozei* poziția l este esențială pentru Ainity, compușii alchil inferior (metil, etil, ciclopropil) având, în general, o potență progresivă mai mare.

potenta mal. Condensări inelare la 1.8.5.6.6.7. și pozițiile 7,8 conduc, de asemenea, la compuși activi.

Spectrul antibacterian eficient al acidului nalidixic și cei mai timpurii membri ai clasei chinolonelor (de exemplu, acidul oxolinic și cinoxacina) sunt în mare măsură limitate la bacteriile Gram-negative, inclusiv agenții patogeni urinari obișnuiți, cum ar fi *Esch erichia coli. Klebsiella, Enterobacter. Citrobacter,* și *Pro teus* spp. *Shigella, Salmonella* și *Providencia* sunt, de asemenea, sensibile. Tulpini de *P. aeruginosa. Neisseria gonorrhoeae* și *Haemophilus influenzae* sunt rezistente, la fel ca și cocii Gram pozitivi și anaerobii. Membrii mai noi ai clasei care posedă substituenți 6-fluor și 7-piperazinl prezintă un spectru extins de activitate care include eficacitate împotriva agenților patogeni Gram negativi suplimentari (de exemplu, *P. aerugi nosa, H. influenzae* și *N. gonorrhoeae).* Coci gram-pozitivi (de ex. 5. *aureus)* și unii streptococi. Quinolonele prezintă, în general, o activitate slabă împotriva majorității bacteriilor anaerobe, inclusiv a majorității speciilor *Bacteroides* și *Clostridium* . În multe cazuri, tulpinile bacteriene care au dezvoltat rezistență la antibioticele antibacteriene, cum ar fi gonococii rezistenți la penicilină, *S. aureus rezistent la meticilină* și *P. aeruginosa* rezistent la aminoglicozide sunt susceptibile la chinolone.

Se știe că acțiunea bactericidă a acidului nalidixic și a congenerilor săi rezultă din inhibarea sintezei ADN-ului. Se crede că acest efect se datorează inhibării ADN-girazei bacteriene (topoizomeraza II), o enzimă responsabilă de introducerea superbobinelor negative în ADN-ul duplex circular." Suprabobinarea negativă ameliorează stresul de torsiune al ADN-ului elicoidal, facilitează desfășurarea și, prin urmare, permite transcrierea și replicarea, deși acidul nalidixic inhibă activitatea girazei, se leagă numai la ADN-ul monocatenar și nu la enzimă sau la dublu elicoidal ON A. [50] ADN-ul bacterian este format din două enzime tetrameraze ADN-uri și două subgiraze. codificate de genele *gyrA* și *gyrB* au fost identificate tulpini bacteriene rezistente la chinolone cu afinitate de legare scăzută la enzimă din cauza substituției de aminoacizi în subunitățile A sau B care rezultă din mutațiile fie ale genelor *gyrA*™ , fie ale *gyrB* [5] * .

Se crede că chinolonele extrem de polare pătrund în celulele bacteriene prin canalele porinelor dens încărcate din membrana bacteriană exterioară. Mutațiile care conduc la modificarea proteinelor porinelor pot duce la scăderea absorbției chinolonelor și pot cauza rezistență. [59] De asemenea, există dovezi pentru efluxul de chinolone dependent de energie de către unele specii bacteriene. Un studiu cantitativ structura-activitate (QSAR) al absorbției celulare bacteriene a unei serii de chinolone [60] a dezvăluit o relație inversă de absorbție față de log *P* (o măsură a lipofilității) pentru bacteriile Gram-negative, pe de o parte, dar o corelație pozitivă a absorbției de chinolone cu log *P* în bacteriile Gram-pozitive, pe de altă parte. Acest rezultat reflectă probabil diferențele observate în structurile anvelopei exterioare ale bacteriilor Gram-negative și Gram-pozitive. [61]

Incidența (relativ scăzută, < 1 %) a efectelor SNC asociate cu chinolone (de exemplu, iritabilitate, tremor, tulburări de somn, vertij, anxietate, agitație, convulsii) a fost atribuită antagonismului receptorilor acidului y-aminobutiric (GABA) din creier de către chinolone. Numai fluoroquinolone având un 1-piperidino. un 3-amino-l-pirolidino. sau un fragment de bază similar în poziția 7 par să aibă această proprietate. [61] Incidența scăzută a efectelor SNC pentru majoritatea

olone se datorează aparent incapacităţii lor de a pătrunde în bariera hemato-encefalică

O altă proprietate a clasei de chinolone este fototoxicitatea, sensibilitatea extremă la lumina soarelui. Chinolonele care posedă un atom de halogen în poziţia 8 (de exemplu, lomefloxacină) au cea mai mare incidenţă a fototoxicităţii, în timp ce cele care au o grupă amino (de exemplu sparfloxacină) sau metoxi în poziţia 5 sau 8 au cea mai mică incidenţă. [61]

Chinolonele antibacteriene pot fi împărţite în două clase pe baza proprietăților lor de disociere în condiții relevante din punct de vedere fiziologic. Prima clasă, reprezentată de acid nalidixic, acid oxolinic (nu mai este comercializat în Statele Unite) și cinoxacină. posedă doar gruparea acidului 3-earboxilic ca funcționalitate ionizabilă. Valorile pK pentru grupa 3-carboxil din acidul nalidixic și din alte medicamente antibacteriene chinolone se încadrează în intervalul de la 5,6 la 6,4 (Tabelul 8-6). [62] Aceste valori pK„ comparativ ridicate în raport cu pKj de 4,2 pentru acidul benzoic sunt atribuite efectului de aglomerare a acidului al legăturii de hidrogen a grupării 3-carboxil la gruparea 4-carbonil adiacentă ·

A doua clasă de chinolone antibacteriene cuprinde fluorochinolonele cu spectru larg (și anume, norfloxacină, enoxacină . ciprofloxacină, ofloxacină, lomefloxacină și sparflox acin). toate acestea posedă, în plus față de gruparea acidului 3-carboxilic, o funcționalitate piperazino bazică în poziția 7 și un substituent 6-fluor. Valorile pKa pentru atomul de azot mai bazic al grupării piperazino se încadrează în intervalul de la 8,1 la 9,3 (Tabel 8-6). [62] La toate valorile pH-ului cele mai relevante din punct de vedere fiziologic, are loc o disociere semnificativă atât a grupurilor de acid 3-carboxilic, cât și a grupărilor bazice 7-(l-piperazino), conducând la fracții semnificative de specii zwitterionice. Ca exemplu . echilibrele de disociere pentru norfloxacină sunt ilustrate în Figura 8-6. [6] - [6] '

Tendința anumitor fluorochinolone (de exemplu, norfloxa cin și ciprofloxacină) în doze mari de a provoca cristalurie în urina alcalină se datorează, în parte, predominării formei zwitterionice comparativ mai puțin solubile. Datele de solubilitate prezentate pentru ofloxacină în ediția a 15-a a *United Slates Pharmacopeia* ilustrează în mod dramatic efectul pH-ului asupra solubilității Waler a compușilor din clasa fluorochinolonelor. Astfel, solubilitatea ofloxacinei în apă este de 60 mg/mL la valori ale pH-ului cuprinse între 2 și 5. scade la 4 mg/mL la pH 7 (în apropierea punctului izoelectric, pl), și crește la 303 mg/mL al pH 9,8.

Excelentele proprietăți de chelare ale chinolonelor pro-

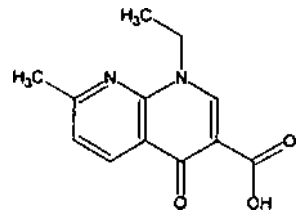
TABELUL 8-6 Disocierea și constantele izoelectrice pentru chinolonele antibacteriene

Chinolonă	P«/	PK1'	pl*	QH /QH°
Ucid nalidixic	6.03	—	—	—
Norfloxacină	6.39	8,56	7.47	118
Enoxacina	6.15	8.54	7.35	238
Ciprofloxacina	6.08	8,73	7.42	444
Ofloxacina	5,88	8.06	6,97	146
Lomefloxacină	5,65	9.04	7.35	3.018

Dau sunt luati de la Row. I). Eu... și Riley. CM: J. Phunn. Biomcd Anal 12:1325.1904.
„Valoarea Bach reprezintă în medie valorile din literatură

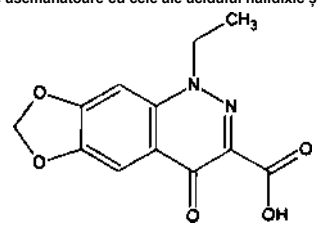
vidc baza pentru incompatibilitatea lor cu antiacide, hema- linice. și suplimente minerale care conțin metale divalente ortrivalente. Quinolonele pot forma 1:1. 2:1. sau chelaţi 3:1 cu ioni metalici cum ar fi Ca' ⁻ . Mg * ■'. Zn ' ⁻ . Fe ¹ ⁻ . Fe *'. şi Bi ¹ •'. Stoichiometria chelatului format depinde de o varietate de factori, cum ar fi concentrațiile relative ale agentului de chelare (chinolonă) și ionului metalic prezent, valența (sau sarcina) ionului metalic. și pH-ul. Deoarece astfel de chelați sunt adesea insolubili în apă, administrarea orală coincidență a unei chinolone cu un antiacid, un hemalinic. sau un supliment mineral poate reduce semnificativ biodisponibilitatea orală a chinolonei. Ca exemplu, chelatul insolubil 2:1 format între ciprofloxacină și ionul de magneziu este prezentat în Figura 8-7. Prezența ionilor divalenți (cum ar fi Mg * ⁻) în urină poate contribui, de asemenea, la solubilitatea comparativ mai mică a anumitor fluorochinolone în urină decât în plasmă.

Nalidixic Add, USP. Acidul l-Elhyl-1,4-dihidro-7-mclhil-4-oxo-l.8-naphlhyridinc-3-carboxilic (NegGram) apare ca o pulbere cristalină palid, care este puțin solubilă în Waler și eter, dar solubilă în majoritatea solvenților organici polari.



Acidul nalidixic este util în tratamentul infecțiilor tractului urinar în care predomină bacteriile Gram-negative. Activitatea împotriva *Proteus* spp. indol-pozitiv. este de remarcat în special, iar acidul nalidixic și congenerii săi reprezintă alternative importante pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar cauzate de tulpinile acestor haclerii rezistente la alți agenți. Acidul nalidixic este absorbit rapid, extensiv!) metabolizat și excretat rapid după administrarea orală. Metabolitul 7-hidroximelil este semnificativ mai activ decât compusul de bază. De asemenea, are loc metabolizarea ulterioară a metabolitului activ în glucuronid inactiv și taboliți ai acidului 7-carhoxilic. Acidul nalidixic posedă un l-.,i, ‖ ,(O până la 7 ore. Se elimină, în pan. nemodificat în urină și 80% ca metaboliți.

Cinoxacin, USP. l-etil-1,4-dihidro-4-oxo| Acidul l.3|diox-olo|4,5g]cinnolin-3-carboxilic (Cinobac) este un congener apropiat (izostcre) al acidului oxolinic (nu mai este comercializat în Statele Unite) și are proprietăți antibacteriene asemănătoare cu cele ale acidului nalidixic și oxolinic.



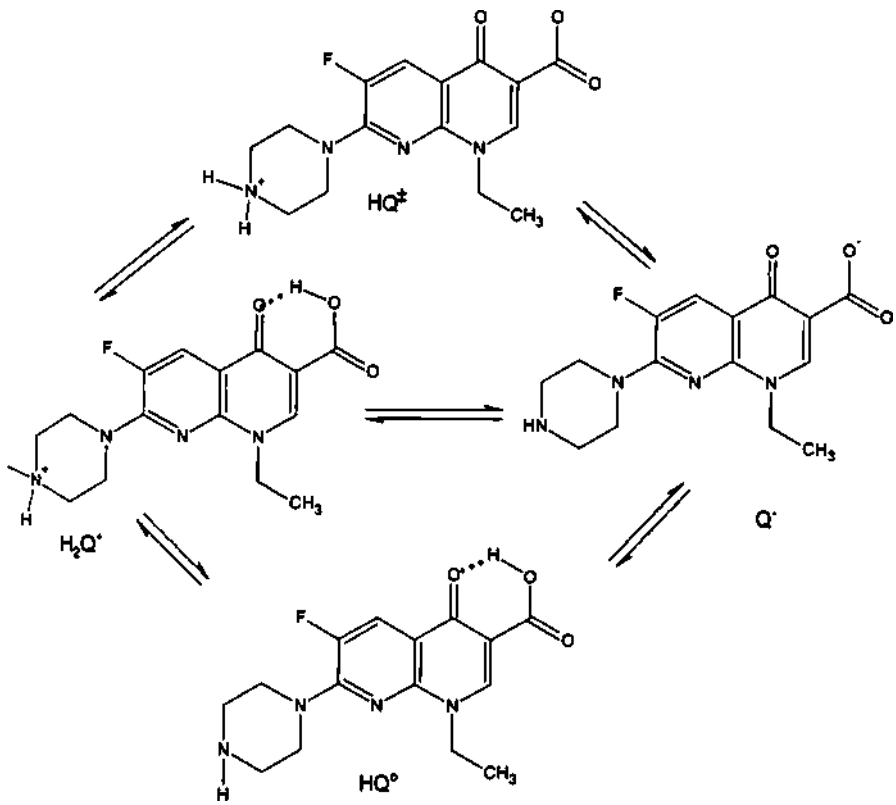
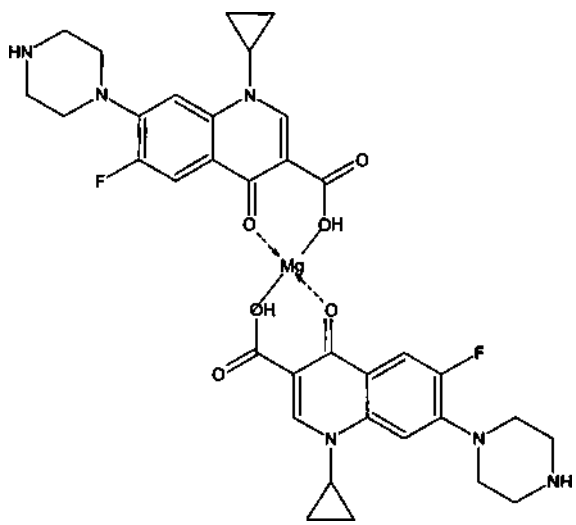
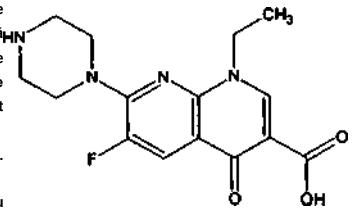


Figura 8-6 ■ Echilibre de ionizare în medicamentele antibacteriene chinolone.

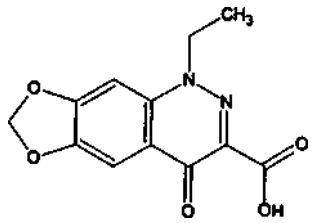
jure 8-7 ■ Un chelat 2:1 al unui Mg^{2+} ion prin cip- '£«n



Este recomandat pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar cauzate de tulpini de bacterii Gram-negative sensibile la acești agenți. Studiile clinice timpurii indică faptul că medicamentul posedă proprietăți farmacocinetice superioare celor ale oricăruia dintre predecesorii săi. Astfel, în urma administrării orale , se obțin concentrații urinare mai mari de cinoxacină decât de acid nalidixic sau acid oxolinic. Cinoxacina pare să fie mai complet absorbită și mai puțin legată de proteine decât acidul nalidixic.



Norfloxacină. Acidul l-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(l-piperazinil)-3-chinolincarboxilic (Noroxin) este o pulbere cristalină galben pal care este puțin solubilă în apă. Această chinolină are activitate cu spectru larg împotriva bacteriilor aerobe Gram negative și Gram pozitive. Atomul de fluor oferă o potență crescută împotriva organismelor Gram-pozitive. în timp ce porțiunea piperazină îmbunătățește activitatea antipseudomonală. Norfloxacina este indicata pentru tratamentul infectiilor urinare cauzate de *E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis, Proteus* spp. indole-pozitiv. inclusiv *P. vulgaris, Providencia rettgeri, Morganella ntorganii, P. aeruginosa, S. aureus* și 5. *epidermidis* și streptococi de grup D. În general, nu este eficient împotriva bacteriilor anaerobe obligatorii. Norfloxacina într-o singură doză orală de 800 mg a fost, de asemenea, aprobată pentru tratamentul gonoreei necomplicate. Absorbția orală a norfloxacinei este de aproximativ 40%. Medicamentul se leagă de proteine în proporție de 15% și este metabolizat în ficat. l $_{Wim}$ este de 4 până la 8 ore. Aproximativ 30% dintr-o doză este eliminată prin urină și fecale.



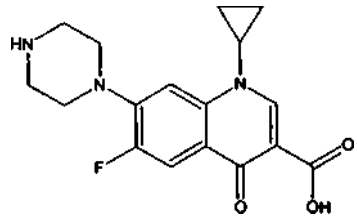
Absorbția orală a norfloxacinei este rapidă și rezonabil de eficientă. Aproximativ 30% dintr-o doză orală este excretată prin urină în 24 de ore, împreună cu 5 până la 8% constând din metaboliți mai puțin activi. Există o excreție biliară semnificativă, aproximativ 30% din medicamentul original apare în fecale.

Enoxacin, USP. Acidul l-etil-6-fluor-l.4-dihidro-4-oxo-7- (l-piperazinil)-l,8-naftiridin-3-carboxilic (Penetrex) este o chinolonă cu activitate antibacteriană cu spectru larg, care este utilizată în primul rând pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar și al bolilor cu transmitere sexuală. Enoxacina a fost aprobată pentru tratamentul uretritei gonococice necomplicate și, de asemenea, sa dovedit a fi eficientă în chancroiul cauzat de *Haemophilus ducreyi.* Pentru aceste indicații se utilizează o singură doză de 400 mg. Enoxacina este, de asemenea, recomandată pentru tratamentul infecțiilor urinare acute (necomplicate) și cronice (complicate).

Enoxacina este bine absorbită după administrarea orală Biodisponibilitatea orală se apropie de 98%. Concentrațiile medicamentului în rinichi, prostată, col uterin, trompe uterine și miometru le depășesc de obicei pe cele din plasmă. Mai mult de 50% din medicamentul nemodificat este excretat prin urină. Metabolismul , catalizat în mare parte de enzimele citocromului P-450 din ficat, reprezintă 15 până la 20% din doza de enoxacină administrată oral. Timpul de înjumătățire prin eliminare relativ scurt al enoxacinei impune dozarea de două ori pe zi pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar.

Unele izoenzime ale citocromului P-450, cum ar fi CYP I Al sunt inhibate de enoxacină. rezultând interacțiuni potențial importante cu alte medicamente. De exemplu, s-a raportat că enoxacina scade clearance-ul teofilinei, determinând creșterea nivelului plasmatic și creșterea toxicității. Enoxacina formează chelați insolubili cu ioni metalici divalenți prezenți în antiacide și hematinice. care îi reduc biodisponibilitatea orală .

Ciprofloxacina. USP. Acidul l-ciclopropil-6-fluor-l.4-dihidro-4-oxo-7-(l-piperazinil)-3-chinolincarboxilica (Cip ro, Cipro IV) este furnizat atât sub formă de dozare orală, cât și parenterală. Sarea clorhidrat este disponibilă în comprimate de 250, 500 și 750 mg pentru administrare orală. Soluțiile intravenoase care conțin 200 mg și 400 mg sunt furnizate în concentrații de 0,2% în soluții saline normale și 1% în soluții de dextroză 5% .



Biodisponibilitatea ciprofloxacinei după administrarea orală este bună, 70 până la 80% din doza orală fiind absorbită . Alimentele întârzie, dar nu împiedică, absorbția. Cantități semnificative (20 până la 35%) de ciprofloxacină administrată oral sunt excretate în fecale, în parte din cauza excreției biliare. Biotransformarea la metaboliți mai puțin activi reprezintă aproximativ 15% din medicamentul administrat. Aproximativ 40 până la 50% din ciprofloxacina nemodificată este eliminată prin urină după administrarea orală. Această valoare crește la 50 până la 70% atunci când medicamentul este injectat intravenos . În mod oarecum paradoxal, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ciprofloxacinei este mai scurt după administrarea orală (r.,.4 ore) decât după administrarea intravenoasă *(1,5* până la 6 ore). Ciprofloxacina inhibă CYP IA2 din specia P-450.

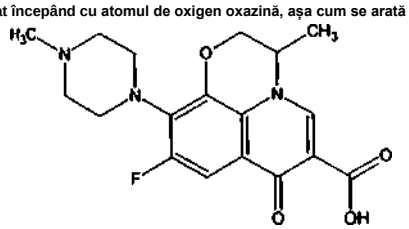
Doza orală a acestei chinolone este de obicei cu 25% mai mare decât doza parenterală pentru o anumită indicație. Probenecidul reduce semnificativ clearance-ul renal al ciprofloxacinei, probabil prin inhibarea secreției tubulare active. Cipmfloxacina este distribuită pe scară largă în aproape toate părțile corpului, inclusiv în LCR. și se consideră, în general, că oferă cea mai bună distribuție a quinolonelor comercializate în prezent . Această proprietate, împreună cu potența și spectrul larg antibacterian al ciprofloxacinei, explică numeroasele indicații terapeutice ale medicamentului. Ciprofloxacina prezintă, de asemenea, o potență mai mare împotriva majorității speciilor bacteriene Gram-negative, inclusiv *P. aeruginosa,* decât alte chinolone .

Ciprofloxacina este un agent de elecție pentru tratamentul gastroenteritei bacteriene cauzate de bacili Gram negativi, cum ar fi *E. coli cntcropatogene.* salmonella (inclusiv 5. *tophi). Shigella* spp.. *Vibrio* spp.. și *Aeromottas hydrophilia.* Este utilizat pe scară largă pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator și este deosebit de eficient pentru controlul bronșitei și pneumoniei cauzate de bacterii Gram-negative. Ci profloxacina este, de asemenea, utilizată pentru combaterea infecțiilor pielii, țesuturilor moi, oaselor și articulațiilor. Atât infecțiile necomplicate, cât și cele complicate ale

tractului urinar cauzate de bacterii Gram-negative pot fi tratate eficient cu ciprofloxacină. Este deosebit de util pentru controlul infecţiilor cronice - caracterizate prin afectarea ţesutului renal. Medicamentul are, de asemenea, aplicaţii importante în controlul bolilor venerice. O combinaţie de ciprofloxacină cu ceftriaxona antibi- «inica cefalosporinică este recomandată ca tratament de elecţie pentru gonoreea diseminată, în timp ce un tratament în doză unică ciprofloxacină plus doxiciclină, un antibiotic tetraciclină Capitolul 10). poate eradica de obicei uretrita gonococică. Ciprofloxacina a fost, de asemenea, utilizată pentru chancroid. Medicamentul a fost aprobat pentru tratamentul post-expunere al antraxului prin inhalare.

Formele injectabile de ciprofloxacină sunt incompatibile cu soluţiile medicamentoase care sunt alcaline din cauza solubilităţii reduse a medicamentului la pH 7. Astfel, soluţiile intravenoase nu trebuie amestecate cu soluţii de ticarcilină sodică, mezlocilină sodică sau aminofilină. De asemenea, ciprofloxacina poate induce ostalurie în împrejurarea neobişnuită în care pH-ul urinar creşte peste 7 (de exemplu, cu utilizarea de alcalinizatori sistemici sau a unui inhibitor al anhidrazei carbonice sau prin acţiunea ureazei elaborate de anumite specii de bacili Gram negativi).

Ofloxadn, USP. Acidul 9-fluor-2,3-dihidro-3-metil-IO-U-metil-i-piperazin-il)-7-oxo-7W-pirido[l.2,3-dc|-l,4.- benzoxazin-6-carboxilic (Floxin, Floxin IV) este un membru al clasei de medicamente antibacteriene, în care se alătură clasei chinolonice 8 în poziţia l. a unui inel 1,4-oxazinc. Sistemul inelar este numerotat începând cu atomul de oxigen oxazină, aşa cum se arată mai jos.



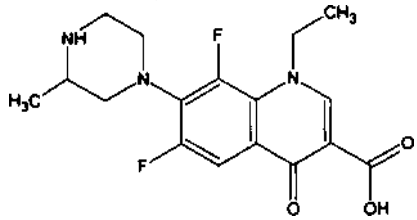
Ofloxacina seamănă cu ciprofloxacina în spectrul său antibacterian şi potenţa. La fel ca ciprofloxacina, această chinolonă este

de asemenea, larg distribuite în majoritatea fluidelor şi ţesuturilor corporale. De fapt, în LCR se obţin concentraţii mai mari de ofloxacină decât pot fi obţinute cu ciprofloxacină. Biodisponibilitatea orală a ofloxacinei este superioară (95 până la 100%) faţă de cea a profloxacinei ci. iar metabolismul este neglijabil (~3%). Cantitatea unei doze de ofloxacină administrată excretată prin urină într-o perioadă de 24 până la 48 de ore variază de la 70 până la 90%. Excreţia biliară a acestei chinolone este relativ mică. Deşi alimentele pot încetini absorbţia orală a ofloxacinei, nivelurile sanguine după administrarea orală sau intravenoasă sunt comparabile. Timpul de înjumătăţire prin eliminare al ofloxacinei variază între 4,5 şi 7 ore.

Ofloxacina a fost aprobată pentru tratamentul infecţiilor tractului respirator inferior, inclusiv bronşita cronică şi pneumonia, cauzate de bacili Gram negativi. De asemenea, este utilizat pentru tratamentul bolii inflamatorii pelvine (BIP) şi este foarte activ atât împotriva gonococilor, cât şi împotriva chlamydia . În comun cu alte fluorochinolone, ofloxacina nu este eficientă în tratamentul sifilisului. O singură doză orală de 400 mg ofloxacină în combinaţie cu antibioticul tetraciclină doxiciclină este recomandată de Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) pentru tratamentul ambulatoriu al uretritei gonococice acute. Ofloxacina este, de asemenea, utilizată pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar cauzate de bacili Gram negativi şi pentru prostatita cauzată de *E. coli.* Infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi cauzate de stafilococi . streptococii şi bacilii Gram negativi pot fi, de asemenea, trataţi cu ofloxacină.

Deoarece ofloxacina are un atom de carbon asimetric în structura sa, este obţinută şi furnizată comercial ca partener de rasă. Amestecul racemic a fost dizolvat, iar enantiomerii au fost sintetizaţi în mod independent şi evaluaţi pentru activitatea antibacteriană. [64] Izomerul 3S(-) este substanţial mai activ (de 8 până la 125 de ori, în funcţie de specia bacteriană) decât izomerul *3R(+)* şi a fost recent comercializat ca levofloxacină (Levaquin) pentru aceleaşi indicaţii ca şi partenerul de rasă.

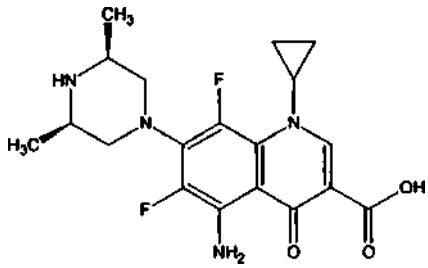
Lomefloxacină, USP. Acidul l-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-7-(3-mctyl-I-piperaz.inil)-4-oxo-3-chinolincarboxilic (Maxaquin) este o chinolonă difluorurată cu un timp de înjumătăţire prin eliminare mai lung (7 până la 8 ore) decât alţi membri ai clasei sale. Este singura chinolonă pentru care este suficientă doza orală zilnică. Biodisponibilitatea orală a lomefloxacinei este estimată la 95 până la 98%. Alimentele încetinesc, dar nu împiedică, absorbţia sa orală. Gradul de biotransformare a lomefloxacinei este de numai aproximativ 5%. şi concentraţii mari de medicament nemodificat, variind de la 60 la 80%. sunt excretate prin urină. Timpul de înjumătăţire relativ lung al lomefloxacinei se datorează, aparent, distribuţiei sale tisulare excelente şi reabsorbţiei renale şi nu legăturii proteinelor plasmatice (doar ~10%) sau reciclării entcrohpatice (excreţia biliară este estimată la ~10%).



Lomefloxacina a fost aprobată pentru (două indicații primare . În primul rând, este indicată pentru exacerbările bacteriene acute ale bronșitei cronice cauzate de *H. influenzae* sau *Moraxella (Branliamella) catarrhalis.* dar nu și dacă *Streptococcus pneu moniae* este organismul cauzator. În al doilea rând, este utilizat pentru profilaxie , de asemenea, ca urmare a aplicării transloxale a infecției chirurgicale. tratamentul cistitei acute și infecțiilor cronice ale tractului urinar cauzate de bacili Gram negativi.

Lomefloxacina cauzează cea mai mare incidență de fototoxicitate (fotosensibilitate) a chinolonelor disponibile în prezent. Prezența unui atom de halogen (fluor, în acest caz) în poziția 8 a fost corelată cu o șansă crescută de fototoxicitate în chinolone. [40]

Sparfloxacină. Sparfloxacină. Acidul (cis)-5-amino-l-ciclopropi)-7-(3,5-dimetil)-l-piperazinil)-6,8-difluor-l.4-dihidro-4-oxo-3-chinolincarboxilic este o fluoroquinolonă mai nouă .



Acest compus prezintă o potență mai mare împotriva bacteriilor Gram pozitive, în special a stafilococilor și streptococilor, decât fluorochinolonele comercializate în prezent. De asemenea, este mai activ împotriva chlamydia și anaerobul *Bacteroides fragilis.* Activitatea sparfloxacinei împotriva bacteriilor Gram-negative este, de asemenea, foarte impresionantă și se compară favorabil cu ciprofloxacina și ofloxacina în potență față de *Mycoplasma* spp,, *Legionella* spp.. micobacteriilor și *genelor Listeria monocyto* . Sparfloxacina are un timp de înjumătățire prin eliminare lung de 18 ore, ceea ce permite o distribuire largă a medicamentului o dată pe zi. În majoritatea fluidelor și țesuturilor se obțin concentrații eficiente de sparfloxacină pentru tratamentul infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi, infecții respiratorii inferioare (inclusiv bronșite și pneumonii bacteriene) și boli inflamatorii pelvine cauzate de gonoree și chlamydia este bun și se excretă suficient medicament nemodificat pentru a fi eficient pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar .

Incidența fototoxicității sparfloxacinei este cea mai scăzută dintre fluorochinolone, datorită prezenței grupei 5-amino, care contracarează efectul substituentului 8-fluoro.

nitrofurani

Primii compuși nitroheterociclici care au fost introduși în chimioterapie au fost nitrofuranii. Trei dintre acestea com-

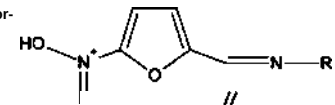
Mecanismul acțiunii antimicrobiene a nitrofuranilor a fost studiat pe larg, dar încă nu este pe deplin înțeles. Pe lângă acțiunile lor antimicrobiene, nitmfuranii sunt cunoscuți a fi mutageni și cancerigeni în anumite condiții. Se crede că produsele de reacție metabolică cauzate de deteriorarea ADN-ului pot fi implicate în aceste efecte celulare.

Nitrofurazonă. 5-Nitro-2-furaldchydc semicaibazon (Furacin) apare ca un solid cristalin galben-lămâie care este puțin solubil în apă și practic insolubil în solvenți organici. Nitrofurazona este stahlc din punct de vedere chimic, dar moderat sensibil la lumină.

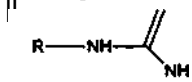
Este utilizat local în tratamentul arsurilor, în special atunci când rezistența bacteriană la alți agenți poate fi un procent. Poate fi, de asemenea, utilizat pentru a preveni infecțiile bacteriene asociate cu grefele de piele. Nitrofurazona are un spectru larg de activitate împotriva

lire sterline — nitrofurazonă, furazolidonă și nitrofuran toin — au fost folosite pentru tratarea infecțiilor bacteriene de diferite tipuri de aproape 50 de ani. A fouit) nitrofuran, nifurtimox. este folosit ca agent antiprotozoar pentru a trata tripanosomiaza si leishmanioza. Un alt erociclic nitrohet de importanță considerabilă este metronidazolul, care este un amebicid (un tricomonicid) și este utilizat în tratamentul infecțiilor sistemice cauzate de bacterii anaerobe. Acest medicament important este discutat mai jos în acest capitol.

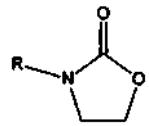
Nitrofuranii sunt derivați ai 5-nitro-2-furaldchidei, formați prin reacția cu hidrazină sau derivatul de amină corespunzător. Activitatea antimicrobiană este prezentă numai atunci când grupul nitro este în poziția 5.



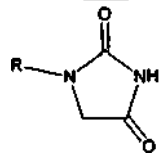
Nitrofurazone R=



Furazolidone R=



Nitrofurantoin R=



bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative, deci nu este activă împotriva ciupercilor. Este bactericid împotriva bacteriilor care cauzează în mod obișnuit infecții de suprafață, inclusiv) *aureus. Streptococcus* spp.. *E. coli. Clostridium petfringer.: Enterobacter (Aerobacter) aerogenes* și *Proteus* spp. cu toate acestea. Tulpinile *de P. aeruginosa* sunt rezistente.

Nitrofurazona este comercializată în soluții, unguente și supozitoare într-o concentrație obișnuită de 0,2%.

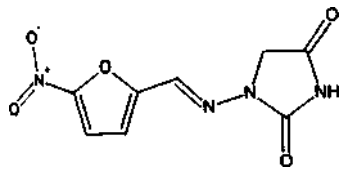
furazolidonă, USP. 3-|(5-Nitrofuriliden)amino]-2- "va/otidiirona (Furoxonc) apare sub formă de p ivder cristalin galben cu un gust puternic. Este insolubilă în apă sau ivbl. Furuzolidona are activitate haclcricidă împotriva unei game largi de agenți patogeni intestinali .

n. f. <c\i. *Salmonella. Shigella, Proteus* spp.. *Enterobai-* <r și *Vibrio chalerae.* De asemenea, este activ împotriva protozoarelor *Giurditi hiinhlia.* Se recomandă pentru administrarea orală a diareei bacteriene sau protuzoale cauzate de organisme sus- .qxtble. Doza obișnuită pentru adulți este de 100 mg de 4 ori ■Lilly

Doar o mică parte dintr-o doză de tnrazoliiltme administrată pe cale orală este absorbită. Aproximativ 5% din doza orală detectabilă în urină sub formă de mai mulți metaboliți.

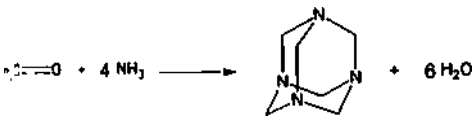
Au fost raportate unele tulburări gastro-intestinale cu utilizarea acestuia. Alcoolul trebuie evitat atunci când se utilizează furazulidonc. Medicamentul ihc Iss.iusc poate inhiba aldehida dehidrogenaza.

nitrofurantoină, USP. Nitrofurantoina, l-(5-nilro-2-furt triliden)-1-umitiohidantoin (Furadantin. Macrodantin), este un derivat de nitrofurati care este potrivit pentru uzul ural. Este recomandat pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar de către tulpini sensibile de *E. coli.* enterococi. *S. att-* n». și *Klebsiella. Enterobacter.* și *Proteus* spp. Efectele secundare FRECVENTE sunt gastrointestinale (anorexie, JMJ și vărsături); cu toate acestea, reacții de hipersensibilitate (pneumonită, erupții cutanate, hepatită și anemie hemolitică) au fost observate în general. O funn macrocristalină (Ma-odmtinl se spune că îmbunătățește toleranța gastrointestinală IIIIIIKIl interferând cu absorbția orală.

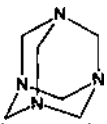


Methenamina și sărurile sale

Methenamină, USP. **Activitatea hexamctylcnctet- [1] imina ilrolropin. Urilone) depinde de eliberarea uf wnuldeliyde. Compusul este preparat prin evaporarea i-oluiuinei de formaldehidă și a apei cu amoniac puternic la hnoi.**



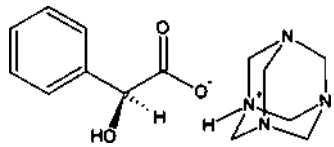
Baza Iree există ca o pulbere cristalină albă, inodoră, sublimă la aproximativ 260°C. Se dizolvă în apă până la o soluție alcalină și eliberează formaldehidă atunci când se administrează cu acizi minerali. Mcthcnamine este o bază slabă uh a pK $_u$ de 4,9.



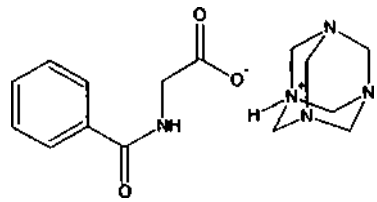
Mcthenaminc este utilizat intern ca antiseptic urinar pentru tratamentul infecțiilor cronice ale tractului urinar. Baza liberă nu are practic putere hacteriostatică: este necesară eliberarea de formaldehidă la pH-ul mai scăzut al rinichiului. Pentru a optimiza efectul antibacterian, un agent acidifiant, cum ar fi clorura de sodiu bifusfat, amoniu, însoțește în general administrarea de metanaminc.

Anumite tulpini bacteriene sunt rezistente la acțiunea mc-thenaminei, deoarece elaborează ureaza, o enzimă care hidrolizează ureea pentru a forma amoniac. pH-ul urinar ridicat care rezultă împiedică activarea metanaminei, făcându-l ineficient . Această problemă poate fi depășită prin administrarea inhibitorului de urază acid actohidroxamic (Lithostat).

Methenamine Mandalate, USP. Mandelatul **de hexametilentetra mină (Mandclamină) este o pulbere cristalină albă, cu gust acru și practic fără miros. Este foarte solubil în waler și are avantajul de a asigura propria aciditate, deși în utilizarea sa se obișnuiește să se efectueze o acidificație preliminară a urinei cu 24 până la 36 de ore înainte de administrare .**



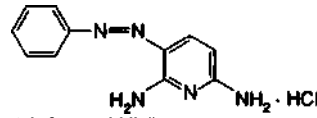
Hipurat de metenamină, USP. **Methenamine hippur ate (Hiprcx) este sarea acidului hipuric a metanaminei. Se absoarbe ușor după administrarea orală și se concentrează în vezica urinară, unde își exercită activitatea antibacteriană. Activitatea sa este crescută în urina acidă.**



Analgezice urinare

Durerea și disconfortul însoțesc frecvent infecțiile bacteriene ale tractului urinar. Din acest motiv, anumiți agenți analgezici, cum ar fi salicilații sau fenazopiridina, care se concentrează în urină datorită proprietăților lor de solubilitate, sunt combinați cu un agent antiinfecțios urinar.

Clorhidrat de fenazopiridină, USP. Clorhidrat de **fenazopiri dine. 2,6-diamino-3-(clorhidrat de fenilazopiridinc (Pyridium), este o pulbere cristalină fină de culoare roșu cărămidă . Este ușor solubilă în alcool, în cloroform și în apă.**



Clorhidrat de fenazopiridină

Clorhidratul de fenazopiridină a fost folosit anterior ca antiseptic urinar. Deși este activ in vitro împotriva stafilococilor. streptococi, gonococi și *E. coli.* nu are activitate antibacteriană utilă în urină. Astfel, utilitatea sa actuală constă în efectul analgezic local asupra mucoasei tractului urinar.

De obicei, fenazopiridina se administrează în combinație cu antiseptice urinare. De exemplu, este disponibil ca Azo-Gantrisin. o combinație în doză fixă cu sulfonamidă antibacterian sulftsoxazolc. și ca Urobiotic, o combinație cu antibioticul oxitetraciclină și sulfonamidă sulfametizol (Capitolul 10). Medicamentul este excretat rapid în urină, căruia îi dă o culoare roșie-portocalie. Petele de pe țesături pot fi îndepărtate prin înmuiere într-o soluție de ditionit de sodiu 0,25%.

Agenți antituberculari

De când Koch a identificat bacilul tuberculos. *Mycobacte rium tuberculosis,* a existat un interes puternic pentru dezvoltarea medicamentelor antituberculare. Prima descoperire în chimioterapia antituberculară a avut loc în 1938, observând că sulfanilamida avea proprietăți bacteriostatice slabe . Ulterior, derivatul sulfon dapsona (4,4'-diaminodifenilsulfonc) a fost investigat clinic. Din păcate, acest medicament, care este considerat încă unul dintre cele mai eficiente medicamente pentru tratamentul leprei și care are și proprietăți antimalarice utile, a fost considerat prea toxic din cauza dozelor mari folosite. Descoperirea activității antituberculare a antibioticului aminoglicozidic streptomicina de către Waksmanet al. în 1944 a inaugurat era modernă a tratamentului tuberculozei. Această dezvoltare a fost urmată rapid de descoperirile proprietăților antituberculare ale acidului p-aminosalicilic (PAS) mai întâi și apoi, în 1952. ale izoniazidei. Ulterior, utilitatea medicamentului de sinteză cthambutol și, eventual,. a fost descoperită rifampinul antibiotic semisintetic.

Terapia combinată, cu utilizarea a două sau mai multe medicamente antituberculare, a fost bine documentată pentru a reduce apariția tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la agenți individuali și a devenit o practică medicală standard. Alegerea combinației antituberculare depinde de o varietate de factori, inclusiv localizarea bolii (pulmonară, urogenitală, gastrointestinală sau neuronală), rezultatele testelor de susceptibilitate și modelul de rezistență în localitate, starea fizică și vârsta pacientului și toxicitatea agenților individuali. De ceva timp, o combinație de izoniazidă și ctambutol. cu sau fara streptomicina, a fost alegerea preferata de tratament in randul clinicienilor din aceasta tara. Cu toate acestea, descoperirea proprietăților tubcreulocide ale rifampicinei a dus la înlocuirea sa a streptomicinei antibiotice mai toxice în majoritatea regimurilor . Medicamentul sintetic pirazinamida. Datorită capacității sale de sterilizare, este, de asemenea, considerat un agent de primă linie și este frecvent utilizat în locul etambutolului în terapia combinată . Agenții de linia a doua pentru tuberculoză includ antibioticele cicloserina, kanamicina. și capreomicina și compușii sintetici etionamidă și acidul /»-aminosalicilic (PAS).

Un progres major în tratamentul tuberculozei a fost semnalat de introducerea antibioticului rifampin în terapie . Studiile clinice au indicat că atunci când rifampicina este inclusă în regim, în special în combinație cu izoniazida

și etambutol (sau pirazinamidă). perioada necesară unei terapii de succes este scurtată semnificativ. Programele de tratament anterioare fără rifampină au necesitat o terapie de întreținere timp de cel puțin 2 ani, în timp ce cele bazate pe combinația izoniazid-rifampină au obținut rezultate egale sau mai bune în 6 până la 9 luni.

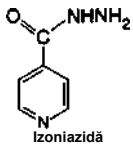
Odinioară considerat a fi pe punctul de a eradica la nivel mondial . ca urmare a măsurilor agresive de sănătate publică și a chimioterapiei eficiente, tuberculoza a revenit în proporții alarmante în ultimii ani. [65] O combinație de factori a contribuit la creșterea observată a cazurilor de tuberculoză, inclusiv epidemia de SIDA la nivel mondial, relaxarea generală a politicilor de sănătate publică în multe țări, supraaglomerarea crescută și lipsa de adăpost în marile orașe . și apariția crescută a tulpinilor multirezistente de *M. tuberculosis.*

Dezvoltarea de medicamente utile pentru tratamentul lep rosy a fost mult timp îngreunată, parțial, de eșecul organismului cauzator. *Mycobacterium leprae,* să crească în cultură celulară. Cu toate acestea, disponibilitatea recentă a modelelor animale, cum ar fi suportul de șoarece infectat, permite acum evaluări in vivo de medicamente. Apariția din ce în ce mai mare a tulpinilor de *M. leprae* rezistente la dapsonă, considerate de multă vreme pilonul de bază pentru tratamentul leprului, a determinat oficialii din sănătatea publică să susțină terapia combinată.

Micohacteriile altele decât *M. tuberculosis* și *M. leprae.* cunoscute în mod obișnuit ca micobacterii „atipice", au fost stabilite pentru prima dată ca agenți etiologici ai bolilor în 1951k Micobacteriile atipice sunt în primul rând specii saprofite care sunt larg distribuite în sol și apă. În mod normal, astfel de organisme nu sunt considerate deosebit de virulente sau infecțioase. Bolile atribuite micobacteriilor atipice sunt în creștere, totuși, în mare parte din cauza numărului crescut de indivizi imunocompromiși din populație ca urmare a epidemiei de SIDA și a utilizării pe scară largă a agenților imunosupresori cu transplant de organe.

Cele mai frecvente specii cauzatoare de boli sunt *Mycobac terium avium* și *Mycabacterium intracelluläre,* care au distribuții geografice similare, sunt greu de distins microbiologic și diagnostic și, prin urmare, sunt considerate un singur complex (MAC). Boala inițială atribuită MAC seamănă cu tuberculoza, dar pielea și țesuturile musculo-scheletice pot fi, de asemenea, implicate. Asocierea dintre MAC și infecția HIV este dramatică. O formă copleșitoare diseminată a bolii apare la pacienții cu imunodeficiență severă, ceea ce duce la o morbiditate și mortalitate ridicate . O altă micobacterie atipică relativ comună. *Mycobacterium kansasii.* provoacă, de asemenea, boli pulmonare și se poate disemina la pacienții imunocompromiși. Pacienții infectați cu *M. kansasii* pot fi de obicei tratați eficient cu combinații de medicamente antituberculare. Infecțiile cu MAC, în schimb, sunt rezistente la agenții chimioterapeutici disponibili în prezent.

Izoniazidă, USP. Hidrazida acidului izonicotinic, hidrazida izonicotinil sau INH (Nydrazid) apare ca un solid cristalin aproape incolor care este foarte solubil în apă. Se prepară prin reacția esterului metilic al acidului izonicotinic cu hidrazină.



Izoniazidă

Izoniazida este un agent remarcabil de eficient şi continuă să fie unul dintre medicamentele primare (împreună cu rifampină, piraziumidă şi etambulol) pentru tratamentul tuberculozei, nu este. cu toate acestea, eficient împotriva tuturor formelor de boală. Apariția frecventă a tulpinilor de tuberculi ■xilis rezistente la izoniazidă în timpul terapiei a fost văzută ca deficiența majoră a medicamentului. Această problemă a fost iiiidj, dar nu în totalitate, depășită prin utilizarea combina- Ws

Activitatea izoniazidei se manifestă pe bacilii i.Wt în creştere şi nu pe formele de repaus. Acţiunea sa, considerată bactericidă, este de a determina bacilii să-şi piardă intenţia lipidelor printr-un mecanism care nu a fost pe deplin elucidat, iar teoria cea mai general acceptată sugerează că principalul efect al izoniazidei este acela de a inhiba sinteza micolicelor. [w 67] cu greutate moleculară mare, ramificate ^-hidroxi grasi «tils care constituie componente importante ale pereţilor celulari . eu micobacterii.

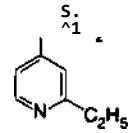
Pentru bioaclivarea izoniazidei este necesar un complex micobacterian catalază-peroxidază.'* O spe- <A REACTIVĂ generată prin acţiunea acestor enzime asupra .'4'. se crede că atacă o enzimă critică necesară pentru sinteza acidului ycoltc în micobacterii." [1] ' Rezistența la 111. estimată că variază de la 25 la 50% din izolatele clinice 'Tulpinile rezistente la INH, este asociată cu pierderea activităților catalazei ri peroxidazei, ambele fiind codificate de o genă ■ i. *kutG?°* Ținta pentru acțiunea INH a fost identificată ca o enzimă care catalizează reducerea specifică SADH a purtătorului 2- »raH.v-cnoilacil pro ; n. o etapă esențială în alungirea acizilor grași. [71] Această enzimă |> codificată de o anumită genă. *ittliA.* în *M. tuberculoză.* [12] 'lymirately 20 până la 25% din izolate clinice rezistente la INH .mpLiy mutații ale genei *inhA* , conducând la pro - K ALTERATE cu afinitate aparent redusă pentru forma activă a '(medicamentului) . deficitare în activitatea catalasc/pcroxidazei sunt frecvent sus- t;«Nt la etionamidă.

Deşi regimurile de tratament necesită, în general, reducerea pe termen lung a izoniazidei, incidența efectelor toxice este ■ Turkably scăzută. Principalele reacții toxice sunt unitățile periferice, tulburările gastrointestinale (de exemplu, constipația, pierderea poftei de mâncare) şi hepatotoxicitatea. Administrarea concomitentă de piri- litiK este raportată pentru a preveni simptomele de \crM periferice sugerând că acest efect advers poate rezulta din .n'KoniMn a unei acțiuni coenzimatice a fosfatului de piridoxal. „■riJvxmedo pare să nu interfereze cu antitubercu- >i murit de izoniazidă. Hepatotoxicitatea severă apare rar - numai în imniuzid; incidența este mult mai mare, totuşi, 'zece se foloseşte în combinație cu rifampicina.

Iwitl este rapid şi aproape complet absorbit în urma administrării orale. Este distribuit pe scară largă la toate ucurile şi fluidele din organism, inclusiv LCR. Ap

aproximativ 60% din doza orală este excretată prin urină în 24 de ore sub formă de numeroşi metaboliți, precum şi medicamentul nemodificat. Deşi metabolismul isonia zid este foarte complex, calea principală de inactivare în implică acetilarea azotului primar de hidrazină. Pe lângă acetilisoniazidă, izonicotinil hidrazonele acizilor piruvic şi o-kctoglutaric, acidul izonicotinic şi acidul izonicotinuric au fost izolate ca metaboliți la om . [77] Capacitatea de a inactiva izoniazida prin acetilare este o caracteristică moştenită la om. Aproximativ jumătate dintre persoane din populație sunt aceilatori rapidi (timp de înjumătățire plasmatică . 45 până la 80 de minute), iar restul acelilatori lenți (timp de înjumătățire plasmatică. 140 până la 200 de minute).

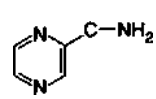
Etionamidă, USP. 2-Etiltioisonicotinamida (Trecalor SC) apare ca un material cristalin galben care este puțin solubil în Waler. Această nicotinamidă are activitate bacteriostatică slabă in vitro dar. datorită solubilității sale în lipide, este eficient in vivo. Spre deosebire de seria izoniazidelor. 2- subsliluția sporește activitatea în seria de tioisonicotinamide .



Etionamida este absorbită rapid şi complet după administrarea orală. Este distribuit pe scară largă în organism şi metabolizat pe scară largă în forme predominant inactive care sunt excretate prin urină. I.mai puțin de 1% din medicamentul părinte apare în urină.

Etionamida este considerată un medicament secundar pentru tratamentul tuberculozei. Il este utilizat în tratamentul tuberculozei rezistente la izoniazidă sau când pacientul este intolerant la izoniazidă şi alte medicamente. Datorită potenței sale scăzute, se recomandă de obicei cea mai mare doză tolerată de etionamidă. Intoleranța gastrointestinală este cel mai frecvent efect secundar asociat cu utilizarea sa. De asemenea, au fost raportate tulburări de vedere şi hepatotoxicitate .

Pirazinamidă, USP. Pyrazinecarboxamidc (PZA) apare ca o pulbere cristalină care este puțin solubilă în waler şi uşor solubilă în solvenți organici polari. Proprietățile anliturberculare ale acestora au fost descoperite ca urmare a unei investigații a analogilor heterociclici ai acidului nicotinic, cu care este izosteric. Pirazinamida a fost recent ridicată la statutul de primă linie în regimurile de tratament de scurtă durată a tuberculozei datorită activității sale tuberculocide şi a toxicității pe termen scurt comparativ scăzute. Deoarece pirazinamida nu este activă împotriva bacililor tuberculoşi inactivi metabolic, nu este considerată adecvată pentru terapia pe termen lung. Potențiala hepatotoxicitate împiedică, de asemenea, utilizarea pe termen lung a medicamentului. Pyra zinamide este eficientă maxim în mediul cu pH scăzut care există în macrofage (monocite). Dovezile sugerează bioaclivarea pirazinamidei la acid pirazinoic de către o amidază prezentă în micobacterii. [74]



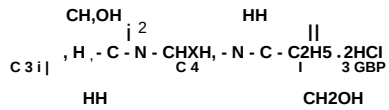
Pirazinamida

Deoarece rezistența bacteriană a pirazinamidei se dcvclups rapid, aceasta ar trebui să fie întotdeauna utilizată în combinație cu alte medicamente. Rezistența la încrucişare între pirazinamidă şi izoniazidă sau etionamidă este relativ rară. Mecanismul de acțiune al pirazinamidei nu este cunoscut. În ciuda asemănărilor sale structurale cu izoniazida şi etionamida, pirazinamida aparent nu inhibă biosinteza acidului micolic în bacteriile micotice.

Pirazinamida este bine absorbită pe cale orală şi este distribuită pe scară largă în întregul corp. Medicamentul pătrunde inflamat mă ninges şi. prin urmare, este recomandat pentru tratamentul meningitei tuberculoase. Pirazinamidă nemodificată. acidul carboxilic curent (acidul pirazinoic) şi arcul metabulitc 5-hidroxi excretat în urină. Timpul de înjumătățire al elininiatiunului variază de la 12 la 24 de ore, ceea ce permite administrarea medicamentului fie pe un program de dozare zilnic, fie chiar de două ori pe săptămână. S-a raportat că pirazinamida şi metaboliții săi interferează cu excreția acidului uric. Prin urmare, medicamentul ar trebui utilizat cu mare

precauție la pacienții cu hiperuricemie sau gută.

Etambutol, USP. Etambutul, (+)-2,2'-(cthylencdii-mino)-di-1-butanol diclorhidrat. sau EMB (Myambutol). este o pulbere cristalină albă, liber solubilă în apă și ușor solubilă în alcool.



Diclorhidrat de etambutol

Etambutol este activ numai împotriva micobacteriilor care se divide. Nu are efect asupra formelor încapsulate sau a altor forme neproliferante. Efectul in vitro poate fi bacteriostatic sau bactericid , în funcție de condiții. Toxicitatea sa selectivă pentru a proteja micobacteriile pare să fie legată de inhibarea încorporării acizilor micolici în pereții celulari ai acestor organisme.

Acest compus este remarcabil de stereospecific. Testele au arătat că, deși toxicitățile dextro , *levo* și *mezo* sunt aproximativ egale, activitățile lor variază considerabil . Izomerul *dextro* este de 16 ori mai activ decât izomerul *mezo* . În plus, lungimea lanțului alchilen, natura ramificării substituenților alchil pe nitrogena . și gradul de uf N-alchilatiun au toate un efect pronunțat asupra activității.

Etambutol este absorbit rapid după administrarea orală, iar nivelurile serice maxime apar în aproximativ 2 ore. Se excretă rapid, în principal prin urină. Până la 80% este excretat nemodificat , restul fiind metabolizat și excretat ca acid 2,2'-(ctilcnediimino)dibutiric și dialdehida corespunzătoare.

Etambutol nu este recomandat pentru utilizarea blănii singur, ci în - combinație cu alte medicamente antitubereulare în apoarea chimioterică a tuberculozei pulmonare.

Acid aminosalicilic. Acidul 4-aminosalicilic (PAS) apare ca un solid cristalin alb până la alb-gălbui, care se întunecă la expunerea la lumină sau aer. Este ușor solubil în apă, dar mai solubil în alcool. Sărurile metalelor alcaline și sarea acidului azotic sunt solubile în apă, dar sărurile acidului clorhidric și acidului sulfuric nu sunt. Acidul suferă decarboxilarea atunci când este încălzit. O soluție apoasă are un pH de -3,2.

Acid p-Amlnosallcyllc

PAS se administrează oral sub formă de sare de sodiu, de obicei sub formă de tablete sau capsule. Simptomele iritației gastrointestinale sunt comune atât cu acidul, cât și cu sarea de sodiu. O varietate de forme de dozare acoperite enteric au fost utilizate în încercarea de a depăși acest dezavantaj. Alte forme despre care se spune că îmbunătățesc toleranța gastrointestinală includ sarea de calciu, esterul fenilic și o combinație cu o rășină schimbătoare de anioni (Rezi-PAS). Un antiacid, cum ar fi hidroxidul de aluminiu, este frecvent prescris.

Absorbția orală a PAS este rapidă și aproape completă și este distribuită pe scară largă în majoritatea fluidelor și țesuturilor corporale, cu excepția LCR. în care nivelurile sunt semnificativ mai mici. Este excretat în principal prin urină, atât medicament nemodificat, cât și metaboliți. Derivatul W-acetil este principalul metabolit, formându-se și conjugatul de glicină semnificativ aniuuntsoi. Când se administrează cu izoniazidă (care este supusă și W-actylalion). PAS crește nivelul de izoniazidă liberă. Semiliftul biologic al PAS este de aproximativ 2 ore.

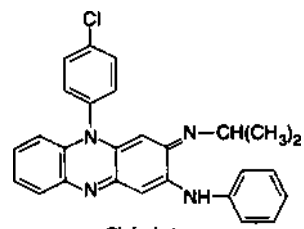
Mecanismul de acțiune antibacterian al PAS este similar cu cel al sulfonamidelor. Astfel, se crede că împiedică încorporarea acidului p-aminubenzoic (PABA) în molecula de acid dihidrofolic catalizată de enzima dihidrofolat sintetaza. Studiile de structură-activitate au strigat că grupările amino și carboxil trebuie să fie *para* la alta și libere; astfel, esterii și amidele trebuie ușor sub hidroliză in vivo pentru a fi eficiente. Gruparea hidroxil este *orto* sau *meta* față de grupa carboxil, dar actixih optim este observat în primul.

Timp de mulți ani, PAS a fost considerat un medicament de primă linie pentru chimioterapia tuberculozei și a fost, în general, inclus în regimuri de combinație cu izoniazidă și streptomicina.

Aminosalicilat de sodiu, USP. 4-aminostl de sodiu: cilat (PAS de sodiu), o sare, se găsește sub formă de dihidru sub formă de pulbere galben-albă sau solid cristalin. Este foarte solul în apă în intervalul de pH de la 7,0 la 7,5, la care este stabil. Soluțiile apoase se descompun ușor și apar două tipuri de reacții dependente de pH, decarboilarea (mai rapidă la pH scăzut) și oxidarea (t mai rapidă).

pH ridicat). Prin urmare, soluțiile trebuie preparate în 24 de ore de la administrare.

Clofazimină. Clofazimina (Lamprenc) este un colorant roșu de bază care exercită un efect bactericid lent asupra *M. leprae,* bacteria care provoacă lepra. Apare ca o linie solidă de cristal roșu închis care este insolubilă în apă.



Clofazimine

Clofazimina este utilizată în tratamentul lepromatos lep rosy. inclusiv formele de boală rezistente la dapsonă. În plus față de acțiunea sa antibacteriană, medicamentul pare să posede efecte antiinflamatorii și de modulare imunității care sunt valoroase în controlul complicațiilor nevrite și în suprimarea reacțiilor de eritem nodos lepros asociate cu lepra lepromatoasă. Este frecvent utilizat în combinație cu alte medicamente, cum ar fi dapsona sau rifampicina.

Mecanismele acțiunilor antibacteriene și antiinflamatorii ale clofaziminei nu sunt cunoscute. Se știe că medicamentul se leagă de acizii nucleici și se concentrează în țesutul reticuloendotelial. De asemenea, poate acționa ca un acceptor de electroni și poate interfera cu procesele de transport de electroni.

Absorbția orală a clofaziminei este estimată la aproximativ 50%. Este un medicament foarte liposolubil care este distribuit în țesutul lipoidal și sistemul reticuloendotelial. Excreția urinară a medicamentului nemodificat și a metaboliților este neglijabilă. Timpul său de înjumătățire după doze repetate este estimat la aproximativ 10 zile. Intoleranța gastrointestinală severă la clofazimină este relativ frecventă. Pigmentarea pielii, ihtioză și uscăciune . erupții cutanate și prurit apar, de asemenea, frecvent.

Clofazimina a fost, de asemenea, utilizată pentru a trata leziunile pielii cauzate de M. *ulcerous.*

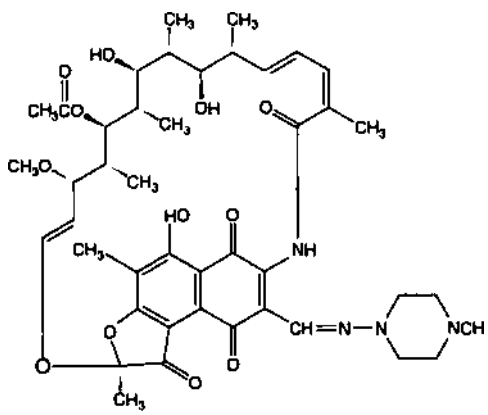
Antibiotice antituberculare

RIFAMICINE

Rifamicinele sunt un grup de antibiotice înrudite chimic, colorate prin fermentare din culturi de *Streptomyces 'udilerrattei.* Ele aparţin unei clase de antibiotice numite *ansamicine* , care conţin un inel macrociclic legat de două poziţii neadiacente ale unui nucleu aromatic. Termenul „arte" înseamnă „mâner". descriind bine topografia structurii. Rifamicinele şi mulţi dintre derivaţii lor semi->sintetici au un spectru larg de activitate antimicrobiană. Aceştia sunt mai ales activi împotriva taeriei Gram-pozitive şi M. *tuberculosis.* Cu toate acestea, ele sunt şi active - împotriva unor bacterii Gram-negative şi a multor viruşi. Ri impin. un derivat semisintetic al rifamicinei B. a fost relaxat ca agent antitubercular în Statele Unite în 1971. 5 sxond derivat semisintetic, rifabutina, a fost aprobat în 1992 pentru tratamentul infecţiilor micobacteriene atipice .

Chimia rifamicinelor şi a altor ansamicine a fost revizuită. [75] Toate rifamicinele (ABCD şi E) sunt biologic active. Unii dintre derivaţii semisintetici ai rifamicinei B sunt cei mai puternici inhibitori cunoscuţi ai ARN polimerazei direcţionate de ADN în bacterii. [76] şi acţiunea lor este bactericidă. Nu au activitate împotriva enzimei mamifere. Mecanismul de acţiune al rifamicinelor ca inhibitori ai replicării virale pare să difere de cel pentru acţiunea lor bactericidă. Efectul lor net este de a inhiba formarea particulei virale, aparent prin prevenirea unei conversii a polipeptidei specifice. [77] Rifamicinele se leagă de subunitatea /3 a ARN polimerazelor bacteriene dependente de ADN pentru a preveni iniţierea lanţului. [7] „Rezistenţa bacteriană la rifampină a fost asociată cu mutaţii care conduc la substituţia aminoacizilor în subunitatea /3.™ A fost observat un nivel ridicat de rezistenţă încrucişată între diferite rifamicine.

***Rifampin, USP.* Rifampin (Rifadin. Rimactanc. Rifam picin) este cel mai activ agent de uz clinic pentru tratamentul tuberculozei. O doză de 5/zg/mL este eficientă împotriva tulpinilor sensibile de *M. tuberculosis.* Rifampicina este, de asemenea, foarte activă împotriva stafilococilor şi *a Neisseria. Haettiophilus. [.egiottella.* şi *Chlamydia* spp. Cillii ba gram-negativi sunt mult mai puţin sensibili la rifampină. Cu toate acestea, rezistenţa la rifampină se dezvoltă rapid la majoritatea speciilor de bacterii, inclusiv la bacilul tuberculos. În consecinţă, rifampicina este utilizată numai în combinaţie cu alte medicamente antituberculare şi, de obicei, nu este recomandată pentru tratamentul altor infecţii bacteriene atunci când sunt disponibili agenţi antibacterieni alternativi.**



Rifampin

Efectele toxice asociate cu rifampicina sunt relativ rare . S-ar putea. totuşi, interferează cu funcţia hepatică la unii pacienţi şi nu trebuie nici combinate cu alte medicamente potenţial hcpatotoxice şi nici utilizate la pacienţii cu insuficienţă hepatică (cg. alcoolici cronici). Incidenţa hepatotoxicităţii a fost semnificativ mai mare atunci când rifampicina a fost combinată cu izoniazidă decât atunci când oricare dintre agenţii a fost combinat cu ctambutol. Au fost raportate reacţii alergice şi de sensibilitate la rifampină, dar acestea sunt rare şi de obicei nu sunt grave. Rifampicina este un inductor puternic al oxigenazelor hepatice citocromului P-450. Poate potenţa semnificativ

tiatc actiunile dragilor care sunt inactivate de aceste enzime . Exemplele includ anticoagulante orale, barbiturice, benzodiazepine, agenţi hipoglicemici orali, fenitoină şi teofilină.

Rifampinul este, de asemenea, utilizat pentru a eradica starea de purtător la purtătorii asimptomatici de *Neisseria meningitidis* pentru a preveni focarele de meningită în zonele cu risc ridicat, cum ar fi unităţile militare. Testele de serotipizare şi sensibilitate trebuie efectuate înainte de utilizare, deoarece rezistenţa se dezvoltă rapid. Cu toate acestea, o doză zilnică de 600 mg de rifampină timp de 4 zile este suficientă pentru a eradica tulpinile sensibile de *N. meningitidis.* Ri fampin a fost, de asemenea, foarte eficient împotriva *M. leprae* la animalele de experiment şi la oameni. Când este utilizat în tratamentul leprei, rifampicina trebuie combinată cu dapsonă sau cu alt agent leprostatic pentru a minimiza apariţia tulpinilor rezistente de *M. leprae.*

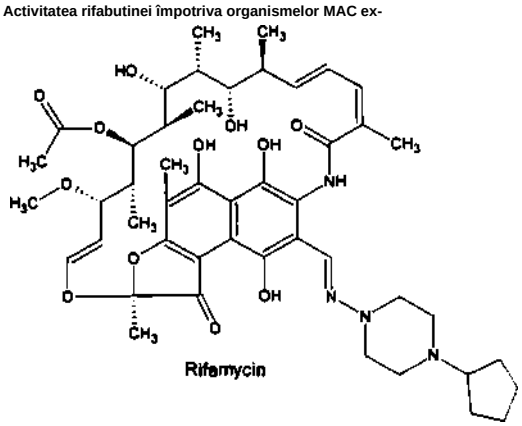
Alte utilizări, neetichetate, ale rifampicinei includ tratamentul infecţiilor grave, cum ar fi endocardita şi osteomielita cauzate de *S. aureus* sau *S. epidermidis rezistent la meticilină.* Boala legionarilor când este rezistentă la eritromicină şi profilaxia meningitei *induse de H. influenzae* .

Rifampinul apare ca o pulbere cristalină portocalie până la maro roşcat, care este solubilă în alcool, dar doar puţin solubilă în apă. Este instabil la umiditate şi un desicant (gel de silice) trebuie inclus în recipientele cu capsule de rifampină. Data de expirare a capsulelor păstrate în acest mod este de 2 ani. Rifampicina este bine absorbită după administrarea orală pentru a asigura niveluri sanguine eficiente timp de aproximativ 8 ore. Alimentele, totuşi, îşi reduc semnificativ absorbţia orală, iar rifampicina trebuie administrată pe stomacul gol. Dragul este distribuit în concentraţii eficiente tuturor fluidelor şi ţesuturilor corporale, cu excepţia creierului, în ciuda faptului că este legată de proteine în proporţie de 70 până la 80% în plasmă. Principala cale de excreţie este prin bilă şi fecale, iar concentraţii mari de rifampină şi metabolitul său principal, deacetilrifampină, se găsesc în ficat şi în sistemul biliar. Deacetilrifampina este, de asemenea, activă din punct de vedere biologic . Concentraţii la fel de mari de rifampină se găsesc în rinichi şi, deşi cantităţi substanţiale de drag sunt reabsorbite pasiv în tubii renali, excreţia sa urinară este semnificativă. Pacienţii ar trebui să fie conştienţi de faptul că rifampicina provoacă o colorare portocalie roşiatică a urinei, scaunului, salivei, lacrimilor şi pielii. De asemenea, poate decolora permanent lentilele de contact moi.

Rifampinul este, de asemenea, disponibil într-o formă de dozare parenterală constând dintr-o pulbere sterilă liofilizată care, atunci când este reconstituită în dextroză 5% sau soluţie salină normală, furnizează 600 mg de drag activ în 10 ml pentru perfuzie intravenoasă lentă. Forma parenterală poate fi utilizată pentru tratamentul iniţial al cazurilor grave şi pentru retratarea pacienţilor care nu pot lua medicamentul pe cale orală. Soluţiile parenterale de rifampină sunt stabile timp de 24 de ore la temperatura camerei. Deşi rifampina este stabilă în stare solidă, în soluţie suferă o varietate de modificări chimice ale căror viteze şi natură depind de pH şi temperatură. [79] La pH alcalin, se oxidează la o chinonă în prezenţa oxigenului: în soluţii acide, se hidrolizează la 3-formil rifamicină SV. Are loc şi hidroliza lentă a funcţiilor esterice , chiar şi la pH neutru.

***Rifabutină, U5P.* Rifabutina, derivatul spiroimidazopiperidil al rifamicinei B a fost aprobat în Statele Unite pentru profilaxia MAC diseminată la pacienţii cu SIDA, pe baza unor studii clinice care au stabilit eficacitatea acesteia.**

Activitatea rifabutinei împotriva organismelor MAC ex-

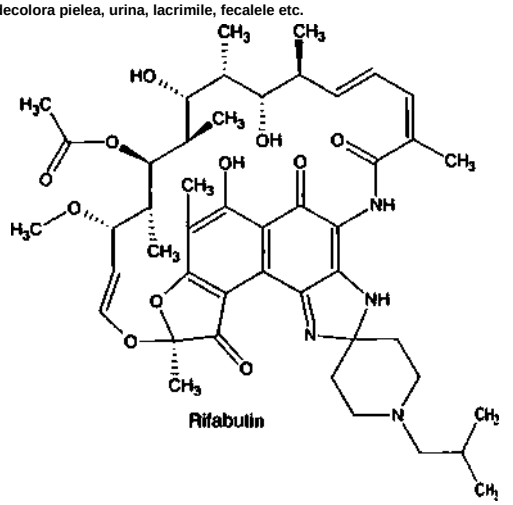


Rifamycin

ceed pe cel al rifamicinei. Acest derivat de rifamicină nu este , totuși, eficient ca monoterapie pentru boala MAC diseminată existentă.

Rifabutina este un compus foarte lipofil cu o mare afinitate pentru țesuturi. Eliminarea sa are distribuție limitată, cu un timp de înjumătățire mediu de 45 de ore (interval, 16 până la 69 de ore). Aproximativ 50% dintr-o doză de rifabutină administrată oral este absorbită, dar biodisponibilitatea orală absolută este de numai aproximativ 20%. Se produce un metabolism extins de prim pasaj și o excreție biliară semnificativă a medicamentului, cu aproximativ 30 și 53% din doza administrată oral excretată, în mare parte sub formă de metaboliți, în fecale și, respectiv, urină. Au fost identificați metaboliții 25-O-desaeetil și 31-hidroxi ai rifabutinei. Medicamentul de bază este legat în proporție de 85% de proteinele plasmatice într-o manieră independentă de concentrație. În ciuda potenței sale mai mari împotriva *M. tuberculosis* in vitro, rifabutina este considerată inferioară rifampicinei pentru terapia pe termen scurt a tuberculozei din cauza concentrațiilor plasmatice semnificativ mai mici.

Deși se crede că rifabutina provoacă mai puțină hepatotoxicitate și inducerea enzimelor citocromului P-450 decât rifampicina, aceste proprietăți trebuie avute în vedere atunci când medicamentul este utilizat profilactic. Rifabutina și metaboliții săi sunt compuși foarte colorați care pot decolora pielea, urina, lacrimile, fecalele etc.

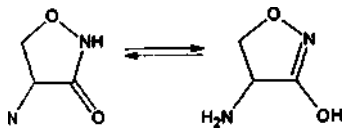


Rifabutin

Cicloserina, USP. **i>(+)-4-Amino-3-izoxazolidinone Siwyciti) este un antibiotic care a fost izolat din berea de f.wmation a trei specii diferite *de Streptomycex* : *S.***

— *Muc-eus. S. garyphalus.* şi *S. lavendulus.* Apare ca material cristalin galben pal care este foarte solubil în apă. Il este stabil în alcalin, dar instabil în soluţie acidă, i* Compusul dimerizează lent la 2,5-bis(aminoxi- •idliyb-3,6-diketopiperaz.inc în soluţie sau în picioare.

Structura cicloserinei a fost raportată simultan t; Kuehl el al.'" şi Hidy şi colab..*[1] a fi D-(+)-4-amino-3- ■waailidinonc. A fost sintetizat de Stammer ct al.[1*2] ax! de Smarter al.[x] 'Cicloserina este înrudită stereochimic cu wria'. Cu toate acestea, forma i. are antibiotice similare ac- My.



Se presupune că cicloserina exercită acţiunea antibacteriană prin prevenirea sintezei peptidei de reticulare în milionul de pereţi celulari bacterieni.*[1] Rando [85] a sugerat recent că este un antiinetabolic pentru alanină, care acţionează ca substrat i-incident pentru fosfatoxirina piridoxină/piridoxină. racemaza. Inactivarea ireversibilă a enzimei privează astfel celula de n-alanina necesară sintezei peptidei de reticulare.

Deşi cicloserina prezintă activitate antibiotică in vitro într-un spectru larg de organisme atât Gram-negative, cât şi Gram- ivsilive **, potenţa sa relativ slabă şi reacţiile frecvente limitează utilizarea ei la tratamentul tuberculozei,** h i< **recomandată pentru pacienţii care nu răspund la alte medicamente i.trculostatice sau despre care se ştie că sunt infectaţi cu alţi agenţi rezistenţi. Se administrează de obicei** prin **recombinare cu alte medicamente, de obicei izoniazida.**

steril , *USP.* Sulfat de capastat, sau capreomicina. este o peptidă ciclică puternic bazică izolată Tiii *fapreolus* în 1960 de către Herr ct al.[1*6] A fost lansat >il« Statele Unite în 1971 exclusiv ca ■Ui Capreomicin tuberculostatic. care seamănă cu viomicina (nu mai

comercializat în Statele Unite) din punct de vedere chimic şi farmacologic . este un agent de linia a doua utilizat în combinaţie cu alte medicamente antituberculare. În special, poate fi utilizat în locul streptomicinei atunci când pacientul este sensibil la. sau tulpina de *M. tuberculosis* este rezistentă la streptomicina. Similar cu viomicina, capreomicina este un medicament potenţial toxic. Afectarea nervului al optulea cranian şi afectarea renală, ca şi în cazul viomicinei, sunt efectele toxice mai grave asociate cu terapia cu capreomicina. Sunt. încă. date clinice insuficiente pentru o comparaţie fiabilă a potenţialelor toxice relative vii ale capreomicinei şi streptomicinei. Rezistenţa încrucişată între tulpinile de bacili tuberculi este rară între preomicina şi streptomicina.

Patru caprcomicine. desemnat 1A. IB. 1IA. şi IIB, au fost izolate din culturi de S. *capreolus.* Agentul clinic conţine în principal IA şi IB. S-a stabilit relaţia chimică strânsă dintre caprcomicine IA şi IB şi viomicină.[1*7] şi sinteza totală şi dovada structurii caprcomicinelor au fost realizate mai târziu.'*" Structurile caprcomicinelor IIA şi IIB corespund cu cele ale IA şi IB, dar lipsesc restul ^-lizil. Sărurile sulfat sunt liber solubile în apă.

AGENŢI ANTIPROTOZOALI

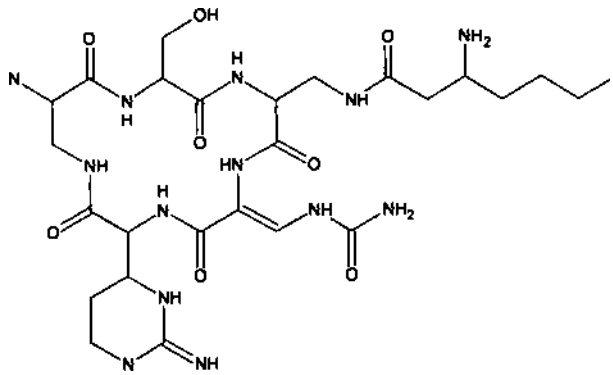
În Statele Unite şi în alte ţări din zona temperată, bolile protozoare sunt de importanţă minoră, unde bolile bacteriene şi virale sunt răspândite şi sunt un motiv de îngrijorare considerabilă. Pe de altă parte, bolile protozoare - sunt foarte răspândite în ţările tropicale din Lumea a treia, unde infectează populaţiile umane şi animale, provocând suferinţă, moarte şi dificultăţi economice enorme. Bolile pro tozoare care se găsesc în Statele Unite sunt malaria. amebiaza, giardioza, trichomonaza, toxoplasmoza şi. ca o consecinţă directă a epidemiei de SIDA. Pneumonie cu *Pneumo cystis carinii* (PCP).

Deşi amebiaza este considerată în general o boală tropicală, de fapt are o răspândire la nivel mondial. În unele zone cu climă temperată, în care salubritatea este slabă, prevalenţa amebiazei a fost estimată la 20% din populaţie. Organismul cauzal Tlic. *Enta-*

***maeba histolytica,* poate invada peretele colonului sau alte părţi ale corpului (de exemplu ficatul, plămânii sau pielea). Un agent chimioterapeutic ideal ar fi eficient atât împotriva formelor intestinale, cât şi a celor extraintestinale ale parazitului.**

Amebicidele care sunt eficiente atât împotriva formelor intestinale cât şi extraintestinale ale bolii sunt limitate la alcaloizii toxici emetină şi dehidrocmetină, derivatul nitroimidazolului metronidazol şi agentul antimalaric clorochina (Capitolul 9). Un al doilea grup de amebicide care sunt eficiente numai împotriva formelor intestinale ale bolii include antibioticul aminoglicozidic paromomy cin, derivatul 8-hidroxichinolinc iodochinol, compusul arsenic carbarzonă şi diloxanidc.

Alte specii de protozoare care colonizează tractul intestinal şi provoacă enterite şi diaree arc *Balantidium coli* şi flagelaţii *Giardia lamblia* şi



Cryptosporidium spp. Balantidiaza răspunde cel mai bine la tetraciclină. Metronidazolul și iodochinolul pot fi, de asemenea, eficiente. Giardioza poate fi tratată eficient cu furazolidonă, metronidazol sau medicamentul antimalaric chinacrină (Capitolul 9). Criptosporidioza este în mod normal autolimitată la pacienții imunocompetenți și nu este tratată nonnal. Boala poate fi o problemă serioasă la pacienții cu SIDA, deoarece în prezent nu este disponibilă nicio terapie eficientă.

Trichomonaza, o boală venerică cauzată de flagelul protozoar *Trichotntmus vaginalis,* este comună în Statele Unite și în întreaga lume. Deși în general nu este considerată gravă, această afecțiune poate provoca disconfort fizic grav. Metronidazolul oral oferă un tratament eficient împotriva tuturor formelor de boală. De asemenea, este folosit pentru eradicarea organismului de la purtătorii de sex masculin asimptomatici.

Pneumocystis carinii este un agent patogen oportunist care poate coloniza plămânii oamenilor și ale altor animale și. în condiții adecvate, poate provoca pneumonie. Organismul a fost mult timp clasificat ca un protozoar, dar dovezile recente ale ARN sugerează că ar putea fi mai strâns legat de ciuperci. La un moment dat, au fost cunoscute cazuri ocazionale de pneumonie *cu P. carinii (PCP) la prematuri, sugari subnutriți și la pacienții care primesc terapie imunosupresoare* . Situația s-a schimbat odată cu debutul epidemiei SIDA . Se estimează că cel puțin 60% și, posibil, până la 85% dintre pacienții infectați cu HIV dezvoltă PCP în timpul vieții.

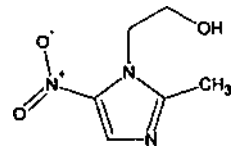
Combinația dintre trimetoprim antifolat și sulfonamidă sulfametoxazol constituie tratamentul de elecție pentru PCP. Alte medicamente eficiente includ pentamidina, atovaquona. și un nou antifolat, trimetrexat.

Toxoplasma gondii este un protozoar intracelular obligatoriu care este cel mai bine cunoscut pentru cauzarea orbirii la nou-născuți. Toxoplasmoza . forma diseminată a bolii în care sistemul limfatic, mușchii scheletici, inima, creierul, ochiul. iar placenta poate fi afectată, a devenit din ce în ce mai răspândită în asociere cu infecția cu HIV. O combinație de anti- folat pirimetamina (Capitolul 9) și sulfadiazine, medicamentul sulfa, constituie cea mai eficientă terapie pentru toxoplasmoza .

Diferite forme de tripanosomiază, boli tropicale cronice cauzate de membrii patogeni ai familiei Trypanosomidae. apar atât la om, cât și la animale. Boala principală la om, boala somnului, poate fi clasificată în linii mari în două grupe geografice și etiologice principale: boala africană a somnului cauzată de *Trypanosoma gambiense* (Africa de Vest). *T rhodesiense* (Africa de Est), orf. *congolense:* și boala somnului din America de Sud (boala lui Chagas) cauzată de *T. cnizi.* Dintre diferitele forme de tripanosomiază . Boala lui Chagas este cea mai gravă și generală!} cea mai rezistentă la chimioterapie. Leishmanioza este o boală tropicală cronică cauzată de diferite protozoare flagelate din genul *Leishtnania.* Forma viscerală mai frecventă cauzată de *L. donovani,* kala-azar sacrificat, este similară cu boala Chagas. Deși aceste boli sunt răspândite în arcul tropical din Africa și America de Sud și Centrală, ele sunt de importanță minoră în Statele Unite. Europa și Asia.

Chimioterapia tripanosomiazei și leishmaniozei rămâne oarecum primitivă și este adesea mai puțin eficientă. De fapt, este îndoielnic că aceste boli pot fi controlate numai prin măsuri chimioterapeutice, fără controlul cu succes al gazdelor intermediare și al vectorilor care le transmit. Compuși de metale grele, cum ar fi arsenicale și antimoniale. sunt uneori eficiente, dar frecvent toxice. Vechiul sununin standby pare a fi de valoare sonoră în profilaxia pe termen lung și scurt. Derivatul de nitrofurun nifurtimox poate fi un atu major în controlul acestor boli , dar toxicitatea sa potențială rămâne pe deplin determinată .

Metronidazol, USP. 2-Metil-5-nitroimidazolc-l-etanol (Flagyl, Protostat. Metro IV) este cel mai util dintr-un grup de derivați de nitroimidazol antiprotozoari care au fost sintetizați în diferite laboratoare din întreaga lume. Metronidazolul a fost comercializat pentru prima dată pentru tratamentul topic al vaginitei *cu Triehonumas vaginalis* . De atunci s-a dovedit a fi eficient pe cale orală atât împotriva stării acute, cât și a stării de carnet ale bolii. Medicamentul posedă, de asemenea, activitate amebicidă utilă și este. de fapt, eficient atât împotriva amibiazei intestinale, cât și a celor hepatice. S-a găsit, de asemenea, folosire în tratamentul altor boli protozoare precum giardioza și balantidiaza.



Mai recent, s-a descoperit că metronidazolul are eficacitate împotriva bacteriilor anaerobe obligatorii, dar este ineficient împotriva anaerobilor facultativi sau aerobilor obligatorii. Este activ în special împotriva anaerobilor Gram-negativi, cum ar fi *Bacteroides* și *Fitsobacterium* spp. Este, de asemenea, eficient împotriva Gram-pozitive anaerobi (Clopstridium) și Coccilli (aerobii Gram-pozitivi, *Clostridium*). *Peptococcus* și *Peptidostreptocmun* spp. Datorită acțiunii sale bactericide, metronidazolul h» devine un agent important pentru tratarea infecțiilor grave (ex. septicemie, pneumonie, peritonită, infecții pelvine , abcese, meningite) cauzate de bacterii anaerobe.

Caracteristica comună a microorganismelor (bacterii și protozoare) sensibile la metronidazol este că sunt aerobe. S-a speculat că s-a format un intermediar reactiv în reducerea microbiană a grupului 5-nitro o! metronidazolul se leagă covalent de ADN-ul microorganismului . declanșând efectul letal."" Potențial interacțiune reactivă

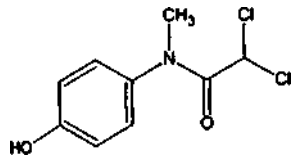
mediații includ nitroxidul. nitroso. hidroxilamină și amină. Capacitatea metronidazolului de a acționa ca un agent radiosensibilizant este, de asemenea, legată de potențialul său de reducere.

Metronidaznle este o substanță cristalină galben pal care este puțin solubilă în apă. Este stabil în aer, dar este sensibil la lumină. În ciuda solubilității sale scăzute, metronidazolul este bine absorbit după administrarea orală. Are un volum aparent mare de distribuție și atinge concentrații eficiente în toate fluidele și țesuturile corpului. Aproximativ » a unei doze orale este metabolizată în lorme oxidate sau conjugate. Metabolitul 2-hidroxi este activ; alți metaboliți sunt inactivi.

Metronidaznle este o bază slabă care posedă un pK, de 2,5. Deși se administrează parenteral sub formă de bază liberă prin perfuzie intravenoasă lentă, metronidaznle pentru injecție se aplică în două forme: o soluție lOO-niL gata de injectat care conține 5 mg de bază per ml: și o sare clorhidrat la 500 mg dintr-o pulbere liofilizată sterilă. Clorhidratul de melrooidazol pentru ioeclioo trebuie mai întâi să fie recoosliluat cu .'Utile Waler pentru a se obține 5 mL dintr-o soluție cu o concentrație de 100 mg/mL și un pH de 0,5 până la 2,0. Soluția rezultată trebuie să fie diluată fie cu 100 ml de soluție normală, fie cu 5% dextroză și neutralizată cu 5 mEq de sodiu biarbooale pentru a oferi o soluție fioală de bază nictritolică cu o concentrație aproximativă de 5 ntg/mL JidapH nf6lo7. Solutii nf metronidazol hidrochlnridc JC improprii fnr administrare intravenoasa din cauza aciditatii extreme a mostenitorului. Soluțiile de clorură de metrnnidazol reconstituite sunt stabile timp de 96 ore la 30°C, în timp ce soluțiile de bază de metronidazol pentru utilizare sunt stabile timp de 14 ore la 30°C. Soluțiile Bnlh ar trebui să fie protejate de 'ight.

MoKanide, USP. Furamidă. sau eulaniid, este 2-furo-Jeito din 2,2-diclon>-4'-hidroxi-/V-metilacelanilida. S-a dezvoltat ca urmare a descoperirii că diverse *aa-* Wilmicelamide posedau activitate amcbicidă in vitro. Ililraide însuși și mulți dintre esterii săi sunt, de asemenea, activi, și si; studiile de metabolism indică faptul că hidranliza nf este necesară pentru efectul aniebicid. Esterii nepolari ■ l diloxanida sunt mai puternice decât nncs polari. Linxatul de diloxanidc a fost utilizat în tratamentul urechilor

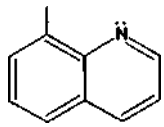
asimptomatici de obicei *histolitici.* Eficacitatea sa împotriva amebiazei intestinale acute nr abcese hepatice, hnwever. nu a fost stabilit. Furoatul de diloxanidă este o pulbere cristalină, administrată pe cale orală numai sub formă de tablete de 500 mg și poate fi obținută în Statele Unite de la CDC din Ailania. Georgia.



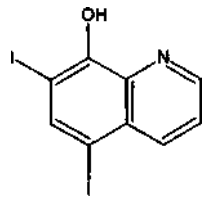
/ l-tidroxichinolină. Oxină, chinofenol. nr nxyqui- 'I:V este compusul parental din care au fost derivate v-chinolinele [antiprotozoare]. Proprietățile antibacteriene și anti-tpl ale oxinei și derivaților săi, care sunt bc- nete să rezulte din capacitatea de a chela ionii metalici, sunt

bine cunoscut. Soluții apoase cu pânze acide de oxină, în special sulfatul (Chinnsol. Quinosol). în concentrații nf 1:3.000 până la 1:1.000. au fost folosite ca antiseptice topice. Înlocuirea unui atom de iod în poziția 7 a 8-hidroxichinolinelor dă compuși cu proprietăți ambicide cu spectru larg.

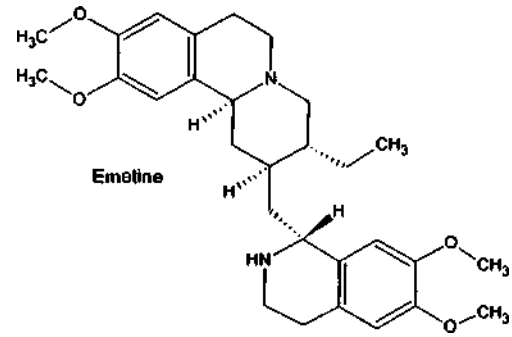
OH



Iodochinol, USP. 5,7-diiodo-8-chinolinnl, 5,7-diiodo-8-hidroxichinolină. sau diiodohidroxichina (Yodoxin. Dio doquin. Diquinol) este o microcristalină gălbuie până la cafeniu. substanță sensibilă la lumină care este insolubilă în Waler. Este recomandată pentru amebiaza intestinală acută și cronică, dar nu este eficientă în boala tractstinală. Deoarece odată cu utilizarea sa a apărut o incidență relativ mare a neuropatiei topice. iodochinolul nu trebuie utilizat în mod obișnuit pentru diareea călătorului.



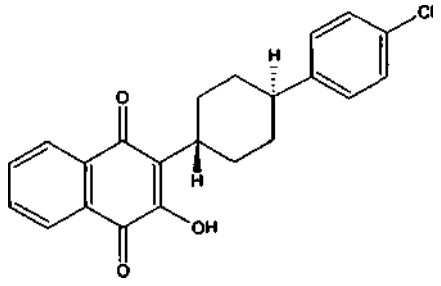
Emetină și dehidroemetină. Alcaloizii tlic eme tine și dehidroemclin se obțin prin separarea din extracte de ipecac. Ele apar ca pulberi albe levogitoare, sensibile la lumină, care sunt insolubile în Waler. Alcaloizii cresc ușor săruri solubile în apă. Soluțiile de săruri clorhidrat destinate injectării intramusculare trebuie ajustate la pH 3,5 și depozitate în recipiente rezistente la lumină.



Emetina și dehidroemclina exercită o acțiune aniebicidă directă asupra diferitelor fnrms nf £ *histolytica.* Ele sunt otrăvuri proln-plasmatice care inhibă sinteza proteinelor în celulele protozoare și mamifere prin prevenirea apariției proteinelor. Deoarece efectul lor în amebiaza inleslinttl este doar simptom-

atic și rata de întărire este de numai 10 până la 15%, acestea trebuie utilizate numai în combinație cu alți agenți. Concentrațiile mari de alcaloizi atinse în ficat și alte țesuturi după injectarea intramusculară oferă baza pentru eficacitatea lor ridicată împotriva abceselor hepatice și a altor forme extraintestinale ale bolii. Efectele toxice limitează utilitatea emetinei. Provoacă o frecvență ridicată de suferință gastrointestinală (în special greață și diaree), efecte cardiovasculare (hipotensiune și aritmii) și efecte neuromusculare (durere și slăbiciune). O incidență mai scăzută a cardiotoxicității a fost asociată cu utilizarea dehidroemetină (Mcbadin). care este disponibil de la CDC și este, de asemenea, amebicid.

Emetină și dehidroemetină au fost, de asemenea, utilizate pentru a trata dizenteria balantidiană și infestările cu dorloze, cum ar fi fascioliaza și paragonimiaza.

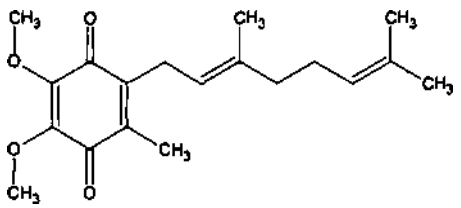


Isetionat de pentamidină, USP. 4,4'-(Pentamcthylen-dioxi)dibenzamidine diisethionale (NebuPent. Pentam 300) este o sare cristalină solubilă în apă care este stabilă la lumină și aer. Principala utilizare a pentamidinei este pentru tratamentul pneumoniei cauzate de protozoanul patogen oportunist P. *carinii.* un invadator secundar frecvent asociat cu SIDA. Medicamentul poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă lentă sau prin injecție intramusculară profundă pentru PCP. O formă de aerosoli de pentamidină este utilizată prin inhalare pentru prevenirea PCP la pacienții cu risc ridicat infectați cu HIV care au antecedente de infecție cu PCP sau un număr scăzut de limfocite CD4 [1 periferice] .

Atât formele de dozare inhalante (aerosol) cât și cele parenterale ale isetionatului de pentamidină sunt pulberi liofilizate sterile care trebuie preparate ca soluții apoase sterile înainte de utilizare. Pentru a reconstitui aerosolul, trebuie utilizat waler steril pentru injectare, pentru a evita precipitarea sării de pentamidină. Reacțiile adverse la medicament sunt frecvente. Acestea includ tuse și bmndiospasm (inhalare) și hipertensiune arterială și hipoglicemie (injecție).

Pentamidina a fost utilizată pentru profilaxia și tratamentul - tripanosomiazei africane. De asemenea, are o oarecare valoare pentru tratarea leishmaniozei viscerale. Pentamidina dispare rapid din plasmă după injectarea intravenoasă și este distribuită în țesuturi, unde este stocată pentru o perioadă lungă de timp. Această proprietate contribuie probabil la utilitatea medicamentului ca agent profilactic.

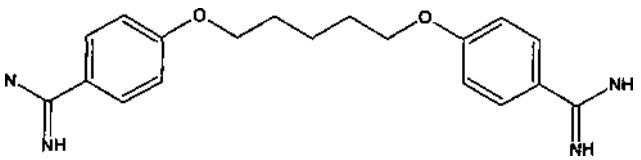
Atovaquone, USP. 3-|4-(4-clorfenil)-ciclohexil| -2-hidroxi-l,4-naftochinona (Mepron) este un foarte lipofilic . analog insolubil în apă al ubichinonei 6. o componentă esențială a lanțului mitocondrial de transport de electroni la microorganisme. Asemănarea structurală dintre atovaquone și ubichinonă sugerează că prima poate acționa ca un antimclabolil pentru cea din urmă și, prin urmare, interferează cu funcția enzimelor de transport de electroni.

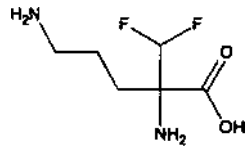


Atovaquone a fost dezvoltat inițial ca un medicament antimalahal, dar s-a descoperit că *Plasmodium falciparum* dezvoltă o toleranță rapidă la acțiunea sa. Mai recent, a fost descoperită eficacitatea atovaquonei împotriva *P. carinii* . Il este o alternativă recomandată în prezent la trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) pentru tratamentul și profilaxia PCP la pacienții cu intoleranță la această combinație. Atovaquona s-a dovedit, de asemenea, a fi eficientă în eradicarea *Toxoplasma gondii* în studiile preclinice pe animale.

Absorbția orală a atovaquonei este lentă și incompletă, în parte din cauza solubilității scăzute în apă a medicamentului. Suspensiile apoase - asigură o absorbție semnificativ mai bună decât tabletele. Alimentele, mai ales dacă au un conținut ridicat de grăsimi, măresc absorbția atovaquonei. Are loc o reciclare enterohepatică semnificativă a atovaquonei și cea mai mare parte (aproape 95%) din medicament este excretată nemodificat în fecale. In vivo, atovaquona este în mare măsură limitată la plasmă, unde este extinsă; legat de proteine (>99,9%). Timpul de înjumătățire al medicamentului variază de la 62 la 80 de ore. Efectul secundar principal este intoleranța gastrointestinală.

Eflornitina, USP. DL-2'-Difluormcthylornitină. sau DFMO (Ornidyl). un derivat de aminoacid, este un inhibitor activat de enzime al ornitin decarboxilazei, o enzimă dependentă de fosfat piridoxal responsabilă de catalizarea etapei de limitare a vitezei în biosinteza diaminei putres cine și a poliaminelor spermină și spermidină. Poliaminele sunt esențiale pentru reglarea sintezei DN A și a proliferării celulare în țesuturile și microorganismele animale.



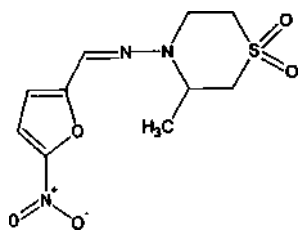


Eflornitina este utilizată pentru tratamentul bolii ■«ping din Africa de Vest, cauzată de *Trypanosoma brttcei gam tw.* Il este indicat în mod specific pentru stadiul de meningocncefaw al bolii. Eflornitina este o substanță mielosupresivă care provoacă o incidență mare de anemie, leucopenie și cromhocitopenie. Numărul complet de celule sanguine trebuie suturat în timpul tratamentului.

Inactivarea ireversibilă a ornitinei decarboxilazei este însoțită de decarboxilarea și radiația ionului de fluor din inhibitor. [1] * [0] sugerând activarea en-catalizată a inhibitorului. Doar izo-atr. înrudit stereochimic cu u-ornitina. este activ.

Eflornitina este furnizată sub formă de sare clorhidrat. Se poate k administrat intravenos sau oral. Aproximativ 80% din medicamentul nemodificat este excretat prin urină, l.-rctrarea eflornitinei în LCR este facilitată de in- .'jtnution a meningelor.

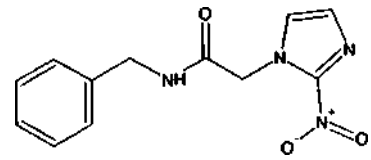
Mtrtimox, USP. **Nifurtimox este 4-[(5-nitrofurfurilidenc) mi|-.1-melhyllhiomorpholine-1,1-dioxid sau Bayer 2502 Ijiipitl. Observația că diferiți derivați ai 5-nitro-ruldehidei posedau, în plus față de proprietățile lor antibacteriene și sitapl, activitate anti-Woa) semnificativă și potențial utilă a condus în cele din urmă la descoperirea unui anumit I'ta cu activitate antitripanosomală.**



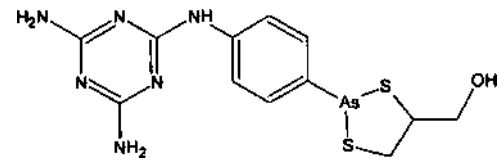
Cea **mai importantă dintre astfel de compuși este nifurtimox, cu -** eficacitatea **demonstrată împotriva *T. cruzi.* Mir responsabil de tripanosomiaza sud-americană . în** .0. utilizarea **acestui medicament reprezintă singurul** .iinienl dovedit clinic **atât pentru formele acute, cât și pentru cele cronice ale bolii.** iWinm **este disponibil în Statele Unite de la CDC.** "ifurtitnoxul **se administrează pe cale orală. Biodisponibilitatea orală este** ;'. dar **are loc un metabolism considerabil de prim pasaj.** .'•'•Viața de viață **a nifurtimoxului este de 2 până la 4 ore. Medicamentul este slab ■** stalat, cu **o incidență mare de greață, vărsături, abdomen** -t pm. **și anorexie a sistemului nervos central și** simptome **frecvente .** '*i nifurtimox.

tetnlduole, USP. **N-Benzyl-2-niiroimidazol-1 -ace- "Jr (Radanil. Rochagan) este un derivat de nitroimidazol \io utilizat pentru tratamentul bolii Chagas". Nu este ■ ililt în Statele Unite, dar este utilizat pe scară largă în sud**

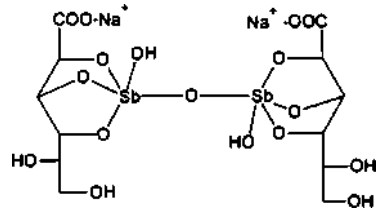
America. Eficacitatea bcnznidazolului este similară cu cea a nifurtimoxului. Terapia pentru tripanosomiaza americană cu benznidazolc oral necesită câteva săptămâni și este frecvent însoțită de efecte adverse, cum ar fi neuropatia periferică . deprimarea măduvei osoase și reacții de tip alergic.



Melarsoprol. **2-/>-(4,6-Diamino-.v-triazin-2-il-amino)fenil-4-hidroximctil-l.3,2-ditiarsolinc (Mel B. Arsobal) se prepară prin reducerea unui arsanilat pentavalent corespunzător la arsenoxid trivalent urmat de reacția cu 2-propanol-3-latter-dimer-propanol. (Brit ish anti-Lewisite. BAL). Il a devenit medicamentul de elecție pentru tratamentul stadiilor ulterioare ale ambelor forme de tripanosomiază africană. Melarsoprolul are avantajul unei pătrunderi excelente în SNC și. prin urmare, este eficient împotriva formelor meningocncefalitice ale *T. gambiense* și *T. rhodesiense.* Arsenalele trivalente sunt mai toxice pentru gazdă (precum și paraziții) decât compușii pentavalenti corespunzători. Legarea arsenului cu atomii de sulf tinde să reducă toxicitatea gazdei, să mărească stabilitatea chimică (la oxidare) și să îmbunătățească distribuția compusului la arsenoxid. Melarsoprol împărtășește, totuși, proprietățile toxice ale altor arsenici, așa că utilizarea sa trebuie monitorizată pentru semne de toxicitate a arsenicului.**

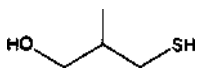


Stibogluconat de sodiu. **Gluconatul de antimoniu de sodiu (Pcntostam) este un compus antimonial pentavalent destinat în principal pentru tratamentul diferitelor forme de leishmanioză. Este disponibil de la CDC ca sare disodica, care este stabilă chimic și liber solubilă în apă. Soluția apoasă 10% utilizată fie pentru injecție intramusculară, fie intravenoasă are un pH de —5,5. Ca toate medicamentele antimoniale, acest medicament are un indice terapeutic scăzut, iar pacienții care urmează tratament cu acesta trebuie monitorizați cu atenție pentru semne de intoxicație cu metale grele. Alți compuși antimoniali organici sunt utilizați în primul rând pentru tratamentul schistosomiei și a altor tretute.**

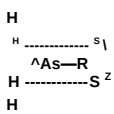


Acțiunea antileishmanială a stibogluconatului de sodiu necesită reducerea acestuia la forma trivalentă, despre care se crede că inhibă fosfofructokinaza în parazit.

Dimercaprol, USP. 2,3-Dimercapto-1-propanol, BAL. sau ditioglicerolul este un lichid incolor, urât mirositor. Este solubil în apă (1:20) și alcool. Il a fost dezvoltat de britanici în timpul celui de-al Doilea Război Mondial ca un antidot pentru „Lewisite", de unde și numele britanic anti-Lewisite, sau BAL. Dimercaprol este eficient local și sistematic ca antidot pentru otrăvirea cauzată de arsenic, antimoniu, mercur, aur și plumb. Se poate. prin urmare, se utilizează și pentru tratarea toxicității cu arsen și antimonial asociate cu supradozajul sau ingestia accidentală de organoarsenicale sau organoantimoniale.



Proprietățile antidotice ale BAL sunt asociate cu proprietatea metalelor grele de a reacționa cu grupările sulfhidril (SH) din proteine (de exemplu, enzima piruvat oxidază) și de a interfera cu funcția lor normală. Compușii 1,2-ditiol, cum ar fi BAL, concurează eficient cu astfel de proteine pentru metal prin formarea reversibilă a compușilor cu inel metalic de următorul tip:



Acestea sunt relativ netoxice, sunt conjugate metabolic (sub formă de glucuronide) și se excretă rapid.

BAL poate fi aplicat local sub formă de unguent sau injectat intramuscular sub formă de soluție de 5 sau 10% în ulei de arahide.

Suramin de sodiu. Suramin de sodiu este un derivat de bisuree cu greutate moleculară mare care conține șase grupări de acid sulfonic ca săruri de sodiu. A fost dezvoltat în Germania la scurt timp după Primul Război Mondial, ca un produs secundar al eforturilor de cercetare îndreptate spre dezvoltarea potențialilor agenți antiparazitari din coloranți.

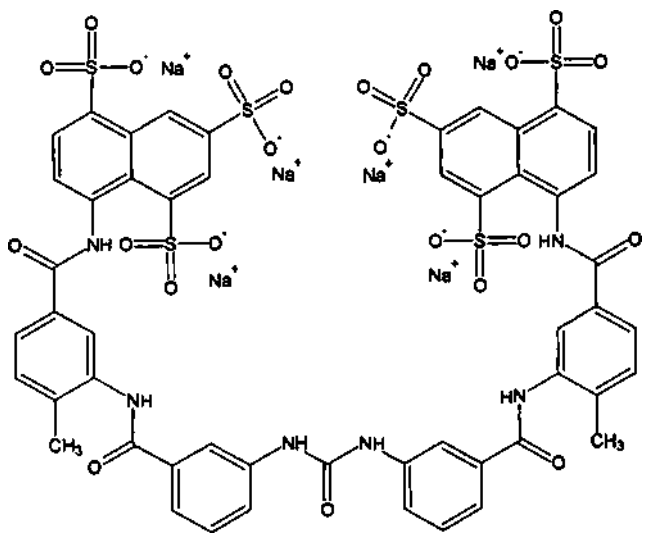
Medicamentul a fost folosit de mai bine de jumătate de secol pentru tratamentul cazurilor timpurii de tripanosomiază. Cu toate acestea, doar câteva decenii mai târziu, suramina a fost descoperită a fi un agent profilactic pe termen lung a cărui eficacitate după o singură injecție intravenoasă se menține până la J luni. Medicamentul este strâns legat de proteinele plasmatice, ceea ce face ca excreția sa în urină să fie aproape neglijabilă.

Pătrunderea tisulară a medicamentului nu are loc, aparent din cauza greutății sale moleculare ridicate și a caracterului puternic ionic . Astfel, o doză injectată rămâne în plasmă pentru o perioadă foarte lungă. Medicamente mai noi și mai eficiente sunt acum disponibile pentru tratamentul pe termen scurt și profilaxia bolii somnului africane. Suramin este, de asemenea, utilizat pentru profilaxia onchocercei . Este disponibil de la CDC.

ANTHELMINTICE

Antihelminticele sunt medicamente care au capacitatea de a scăpa corpul de viermi sau helminți paraziți. Prevalența infestărilor cu helmintici umane este larg răspândită pe tot globul și reprezintă o problemă majoră de sănătate mondială, în special în țările din Lumea a treia. Helminții paraziți TV oamenii și alte animale sunt derivate din două phyla. Platy - helminți și Nemathelminthes. Cestode (tenie).

Trematodele id (flukes) aparțin celor dintâi, iar nematodele adevărații viermi rotunzi aparțin celor din urmă. Infes- '.ti* de helminti de mare preocupare pe continentul nord-american Jr cauzate de viermi rotunzi (ic. anchilostoma, oxiuri si twm spp.). Infestările cu tenii umane și dorlotele

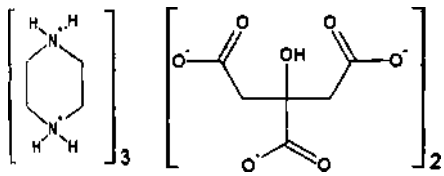


sunt tael) observate în Statele Unite.

Câteva clase de substanțe chimice sunt utilizate ca antihelmintice CD includ fenoli și derivați, piperazină și lire de tiin aferente. compuși antintalarieni (Capitolul 9). diverşi compuşi I<IM)clic şi produse naturale.

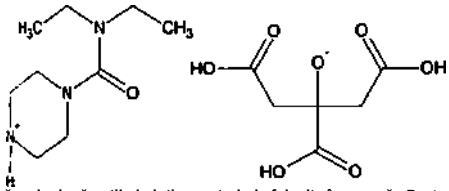
Piperazina, USP. **Hexahidropirazincul sau dielilenediana (Artriticină, Dispermin) apare sub formă de t'-rah incolore, volatile ale hexahidratului, care sunt liber solubile în apă. '«descoperirea proprietăților antihelmintice ale unei dcriva- iiedictilcarbamazina. activitatea piperazinei în sine a fost „neWied. Piperazina este încă folosită ca antihelmintic pentru .< tratarea oxiurilor *(infestări cu Enterobiux [Oxyuris/ vermieu-* imi și rotunzi *(Axearis lutnbriatides)* . < .^ apelabile într-o varietate de forme de sare, inclusiv citratul dlki.il din USP) sub formă de sirop și tablete.**

Piperazina blochează răspunsul mușchiului ascaris la «ujkhnline. provocând paralizie flască în vierme, care i- Hmlgerl din peretele intestinal și expulzat în

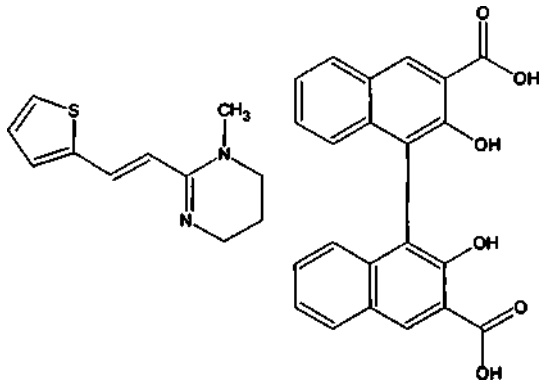


Citrat de oietilarbamazepină, USP. **Citratul de W.Ai-DiethyM- ohvl-l-piperazincarboxamidă sau 1-dietilcarba-.t-lmeihilpiperazin citratul dihidrogen (Hetrazan) este un compus cristalin solubil în apă care are activitate selectivă tlielminuc . Este eficient împotriva diferitelor forme de .nads. inclusiv Bancroft, oncocercoza si laviaza.**

i: I- activ si impotriva ascariazei. Relativ puține adverse I «călugărițele au fost asociate cu dietilcarbamazina.

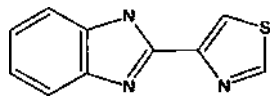


piperazină, cele două antihelmintice nu trebuie folosite împreună . Peste jumătate din doza orală este excretată în fecale nemodificată. Efectele adverse asociate utilizării sale sunt în primul rând gastrointestinale.



Tiabendazol, USP. **2-(4-Tiazolil)bcnzimidazolc (Mintczol) apare ca o substanță cristalină albă care este doar uşor solubilă în apă, dar este solubilă în acizi minerali puternici. Tiabendazolul este un compus bazic cu un pK,, de 4,7 care formează complecși cu ionii metalici.**

Tiabendazolul inhiba enzima specifica helmintilor fu marat reductaza.[41] Nu se știe dacă ionii metalici sunt implicați sau dacă inhibarea enzimei este legată de efectul antihelmintic al tiabendazolului. Medicamentele antihelmintice cu benzimidazol , cum ar fi tiabendazolul și mebendazolul, opresc, de asemenea, diviziunea celulară a nematodelor în metafază prin interferarea cu asamblarea microtubulilor." [2] Prezintă o afinitate mare pentru tubulină.proteina precursoare pentru sinteza microtubulilor.

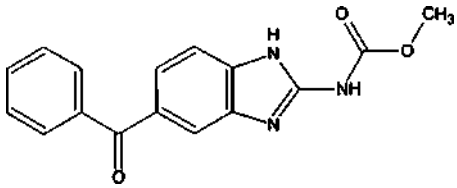


Tiabendazolul are activitate antihelmintică cu spectru larg. Se utilizează pentru tratarea enterobiazei, strongiloidiazei (infecție cu vierme de ață), ascariaza. uncinariasis (infecție cu vierme) și trichuriasis (infecție cu vierme). De asemenea, a fost folosit pentru ameliorarea simptomelor asociate cu larva migrans cutanată (erupție târâtoare) și faza invazivă a trichinelozei. Pe lângă utilizarea sa în medicina umană, tiabendazolul este utilizat pe scară largă în practica veterinară pentru a controla helminturile intestinale la animale.

pirantel Pamoate, USP. trans-1. **4.5.6.-Tetrahidro-1- AjI-i-^-tJ'-thienyDethenyllpyrimidinc pamoat (Anti- MIII este un agent blocant neuromuscular depolarizant care . paralizie spastică la helminții susceptibili. Se folosește l'el tratament al infestărilor cauzate de oxiuri (acțiunea scamelor sale). se opune celui de**

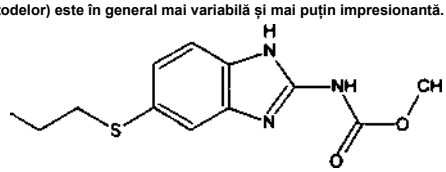
Mebendazol, USP. **Metil 5-bcnzoil-2-benzimidazolccarbamalc (Vermox) este un antihelmintic cu spectru larg care este eficient împotriva unei varietăți de infestări cu nematozi, inclusiv viermi bici, oxiuri, viermi rotunzi și cârlig. Mebendazolul blochează ireversibil absorbția de glucoză la helminții susceptibili, epuizând astfel glicogenul stocat în**

parazitul. Se pare că nu afectează metabolismul glucozei în gazdă. De asemenea, inhibă diviziunea celulară la nematozi. [71]



Mebendazolul este slab absorbit pe cale orală. Reacțiile adverse sunt mai puțin frecvente și constau, de obicei, în disconfort abdominal. Este teratogen la animalele de laborator și. prin urmare, nu trebuie administrat în timpul sarcinii.

Albendazol, USP. Metil 5-(propiltio)-2-benziniid-azolcarhamat (Eskazol. Zcntel) este un helmintic cu spectru larg de furnici care nu este comercializat în prezent în America de Nord. Este disponibil de la producător pe bază de utilizare compasivă. Albendazolul este utilizat pe scară largă în întreaga lume pentru tratamentul infecției cu nematozi intestinali. Este eficient ca tratament în doză unică pentru ascariază. Infecții cu anchilostoma din Lumea Nouă și Veche și trichuriazis. Terapia cu doze multiple cu albendazol poate eradica oxiuri, vierme fir. capilarizare. clonorchiaza. și boala hidatică. Eficacitatea albendazolului împotriva teniei (cestodelor) este în general mai variabilă și mai puțin impresionantă.

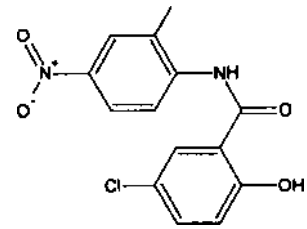


Albendazolul apare ca o pulbere cristalină albă care este practic insolubilă în apă. Absorbția orală a albenda zolului este îmbunătățită de o masă grasă. Medicamentul suferă un metabolism rapid și extins de primă trecere la sulfoxid, care este forma activă din plasmă. Timpul de înjumătățire prin eliminare al sulfoxidului variază de la 10 la 15 ore. Are loc o excreție biliară considerabilă și o reciclare enterohepatică a albendazolului sulfoxid . Albendazolul este în general bine tolerat în terapia cu doză unică pentru nematozii intestinali. Terapia prelungită în doză mare necesară pentru clonorchioză sau terapia bolii echinococice poate duce la efecte adverse, cum ar fi deprimarea măduvei osoase, creșterea enzimelor hepatice și alopecia .

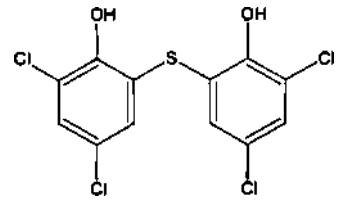
Niclosamidă, USP. 5-Chlom-W-(2-clor-4-nilrophcn-il)-2-hidroxibenz.aniida sau 2,5'-diclor-4'-nitrosalicil-anilidă (Cestocid. Mansonil. Yomesan) apare ca o pulbere alb-gălbuie, insolubilă în apă. Este un teniacid puternic care provoacă dezintegrarea rapidă a segmentelor de vierme și a scolexului. Pătrunderea medicamentului în diferite cestode pare a fi facilitată de sucurile digestive ale gazdei, deoarece foarte puțin din medicament este absorbit de viermi in vitro. Niclosamida este bine tolerată după administrarea orală și are loc o absorbție sistemică mică sau deloc. Se recomandă o purjare cu soluție salină la 1 până la 2 ore după ingestia taeniacidului pentru a îndepărta scolexul și segmentele de viermi deteriorate. Această procedură este obligatorie în tratamentul infestării cu vierme de porc pentru a preveni posibila cisticercoză rezultată.

de la eliberarea de ovule vii din segmentele de viermi deteriorate de medicament.

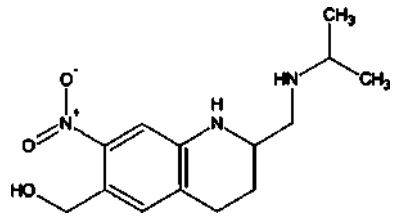
Cl



Bitionol. 2,2'-Tiobis(4,6-diclorfenol). sau bis(2-hidroxi-3,5-diclorfenil)suindă (Lorotliidol. Bithin), i bisfenol clorurat, a fost folosit anterior în săpunuri și produse cosmetice pentru proprietățile sale antimicrobiene, dar a fost scos de pe piață pentru utilizare locală din cauza raportărilor de fo todermatită de contact. Bitionolul are proprietăți antihelmintice utile și a fost folosit ca fasciolicid și taeniacid. Este considerat în continuare agentul de elecție pentru tratarea infestațiilor - cauzate de dorlotul hepatic *Fasciola hepatica* și *paragtmimus westertnani.* Se crede că niclosamida este superioară acesteia pentru tratamentul infestărilor cu tenii



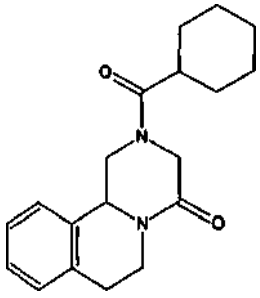
Oxamniquină, USP. 1.2.3.4-Tetrahidro-2-|(izopropilamino)metil]-7-nitro-6-chinolinmetanol (Vansil) este un agent antischistozomal care este indicat pentru tratamentul infecției cu *S. inansoni* (schistosomiaza intestinală). S-a demonstrat că inhibă ADN-ul. ARN. și sinteza proteinelor în schistozomi."- [1] Gruparea 6-hidroximetil este critică pentru activitate: activarea metabolică a precursorului 6-nietil derm fives este critică. Biodisponibilitatea orală a oxamnichinei este bună; nivelurile plasmatice eficiente sunt atinse în 1 până la 1,5 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică este de I până la 2,5 ore. Medicamentul este extins!) metabolizat la metaboliți inactivi, dintre care principalul este derivatul 6-carboxi.



Baza liberă apare ca un solid cristalin galben care este ușor solubil în apă, dar solubil în apă diluată mi: era! acizi și solubil în majoritatea solvenților organici. Il este disponibil în capsule care conțin 250 mg de medicament. oxamnichina i-

jtwally bine tolerat. Ameţelile şi somnolenţa sunt comune, dar tranzitorii, efecte secundare. Reacţiile grave, cum ar fi convulsii firfiiiiim, sunt rare.

Itaaquantel, USP. 2-(Ciclohexilcarbonil)-l.2,3,6,7, .'IMexahvdro-W-pirazino|2,1 -«]izochinolin-4-onă (Bil- Milti este un agent cu spectru larg, care este eficient împotriva; în ultima vreme a trematodelor (trematode). A devenit agentul de alegere pentru tratamentul infecției cu schistos de sânge). KIMI pentru fasciolopsiază (fluke intestinală), Clonorchiasis iliiß« hepatic Huke), fascioliaza (fluke hepatic de oaie), opisth- «tlwùs (fluke hepatic) și paragonimiasis (fluke pulmonar). Praz- <«cl crește permeabilitatea membranei celulare a hanurilor susceptibile, având ca rezultat pierderea calciului extracelular. Apare contracțiile masei și paralizia finală a mușchilor fluke. urmată de fagocitoza parazitului.



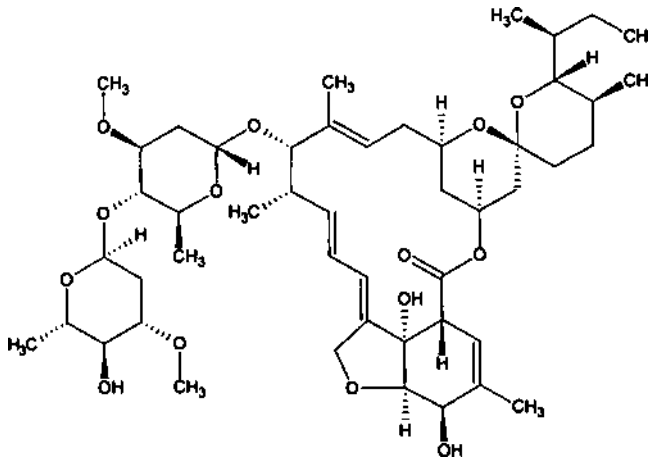
După administrarea orală, aproximativ 80% din doză este ■Sorbat. Concentraţiile plasmatice maxime se ating în l ' [1] vânătoare. Medicamentul este metabolizat rapid în ficat, adică trecerea de scame. Este probabil ca unii dintre metaboliti sa fie .'Miie. Praziquantel apare ca un solid cristalin alb

J este insolubil în apă. Este disponibil sub formă de comprimate CKted film de 600 mg. Medicamentul este în general bine tolerat.

Ivermectina, USP. Ivermectina (Cardomec, Eqvalan, Ivomec) este un amestec de 22,23-dihidroderivați ai staniilor avermec B_h și B| $_b$ preparat prin hidrogenare catalitică. Aver mectinele sunt membri ai unei familii de antibiotice structural complexe produse prin fermentare cu o tulpină de *Streptontyces avenniftlis.* Descoperirea lor a rezultat dintr-o examinare intensivă a culturilor pentru agenți antihelmintici din surse naturale. [94] Ivermectina este activă în doze mici împotriva unei game largi de nematode și artropode care parazitează animalele . [95]

Structurile avermectinelor au fost stabilite printr-o combinație de tehnici spectroscopice [96 și 97] cristalografice cu raze X pentru a conține conuri aglice pentaciclice cu 16 mcmbered-ineal legate glicozidic la poziția 3 la o dizaharidă care cuprinde două reziduuri de zahăr oleandrosc. Lanţul lateral de la poziţia 25 a agliconei este sec-butil în avermectina B|„ în timp ce în avermectina B_{lb} . este izopropil. Ivermectina conține cel puțin 80% 22,23-dihidroavcrmectină $B_{,a}$ și nu mai mult de 20% 22,23-dihidroavermectina B| hävermec ▪

Ivermectina a obținut o utilizare pe scară largă în practica veterinară în Statele Unite și în multe țări din întreaga lume pentru controlul endoparaziților și ectoparaziților la animalele domestice. [95] S-a găsit eficient pentru tratamentul oncocercozei („orbirea râului") la oameni, [9] * o boală importantă cauzată de viermele rotund *Oncocerca volvulus,* răspândită în Africa de Vest și Centrală, Orientul Mijlociu și America de Sud și Centrală. Ivermectina distruge microfilariile, formele imature ale nematodului, care creează nodulii cutanați și tisulari care sunt caracteristici infestării și pot duce la orbire. De asemenea, inhibă eliberarea de microfilarii de către viermii adulți care trăiesc în gazdă. Studiile privind mecanismul de acțiune al ivermectinei indică faptul că aceasta blochează transmiterea interneuron-neuron motor la nematozi prin stimularea eliberării neurotransmițătorului inhibitor GABA. [95] Medicamentul a fost pus la dispoziție de către producător pe o bază umanitară pentru programe de tratament calificate prin intermediul Organizației Mondiale a Sănătății.



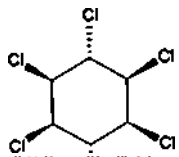
AGENȚI ANTISCABIOȘI ȘI ANTIPEDICULARI

Scabicidele (agenți antiscabii) sunt compuși utilizați pentru combaterea - acarienului *Sarcoptes scabiei.* un organism care prosperă în condiții de igienă personală precară. Se crede că incidența scabiei este în creștere în Statele Unite și în întreaga lume și a făcut-o. de fapt, a atins proporții de pandemie . [9] "Pcdiculicidele (agenți antipediculari) sunt utilizați pentru a elimina capul, corpul și păduchii de crab. Scabicidele și pcdiculicidele ideale trebuie să omoare paraziții adulți și să le distrugă ouăle.

Benzoat de benzil, USP. Benzoatul de benzil este un ester natural obținut din balsam de Peru și alte rășini. De asemenea, este preparat sintetic din alcool benzilic și clorură de benzoil. Esterul este un lichid limpede, incolor, cu un miros aromat slab, h este insolubil în apă, dar solubil în solvenți organici.

Benzoatul de benzil este un scabicid eficient atunci când este aplicat local. Ușurarea imediată a mâncărimii rezultă probabil dintr-un efect anestezic local; cu toate acestea, o întărire completă se realizează frecvent cu o singură aplicare a unei emulsii de 25% de benzoat de benzii în acid oleic, stabilizată cu trietanolamină . Acest preparat are avantajul suplimentar de a fi în mod esențial inodor, fără colorare și neiritant pentru piele. Se aplică local sub formă de loțiune pe întregul corp umezit, cu excepția feței.

Lindane, USP. Lindanul este 1.2.3.4.5.6-hexaclorciclohexan. y-benzen hexacloridc. sau benzen hexacloridc (Kwell. Scabcne. Kwildane. G-Wcll). Această hidrocarbură halogenată este preparată prin clorurarea benzenului. În acest proces se obține un amestec de izomeri, dintre care cinci au fost izolați: sau. */3. y. 6.* și *e.* Izomerul *y* , prezent la 10 până la 13% în amestec, este responsabil pentru activitatea insecticidă. Izomerul *y* poate fi separat printr-o varietate de tehnici de extracție și cromatografie.



Crotamiton, USP. N-etil-N-(2-metilfcnil)-2-butenamidc. sau N-ctil-o-crotonotoluididă (Eurax), este o culoare mai mică. lichid uleios fără ixlor.

Cl

Lindanul apare sub formă de pudră ușor de bronzat, cu un miros persistent de mucegai și este amar. Este insolubil în apă, dar solubil în majoritatea solvenților organici. Este stabil în condiții acide sau neutre, dar suferă reacții de eliminare în condiții alcaline.

Acțiunea lindanului împotriva insectelor este triplă: este o otravă de contact direct, are efect fumigant și acționează ca o otravă pentru stomac. Efectul lindanului asupra insectelor este similar cu cel al DDT-ului. Toxicitatea sa la om este oarecum mai mică decât cea a DDT-ului. Cu toate acestea, datorită proprietăților sale de solubilitate în lipide, lindanul, atunci când este ingerat, tinde să se acumuleze în organism.

Lindanul este utilizat local ca cremă, loțiune sau șampon pentru tratamentul scabiei și pediculozei.

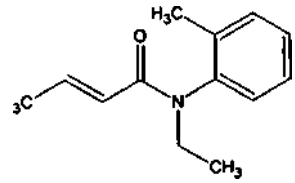
SULFONAMIDE ANTIBACTERIENE

Medicamentele antimicrobiene sulfonamide au fost primii agenți chimioterapeutici effeaiu care ar putea fi utilizați sistemic dacă vindecarea infecțiilor bacteriene la om. Introducerea lor a dus la o scădere bruscă a morbidității și mortalității bolilor informaționale. Dezvoltarea rapidă a larg răspândite nxs lance la sulfonamide la scurt timp după introducerea lor ml utilizarea în creștere a penicilinelor cu spectru mai larg în Ib: tratamentul bolilor infecțioase a diminuat utilitatea sulfonamidelor. Astăzi, ei ocupă un loc destul de mic în lista agenților terapeutici care pot fi utilizați pentru infectarea bolii. Ele nu sunt cu totul demodate, însă. La mijlocul anilor 1970, s-a dezvoltat o combinație de „trimetrir

jmiial sullantelhoxazolc și demonstrarea utilizării lui 'J»s ill tratamentul și profilaxia anumitor infecții microbiene oportun ,* au dus la reapariția utilizării unor ■illwmidrs.

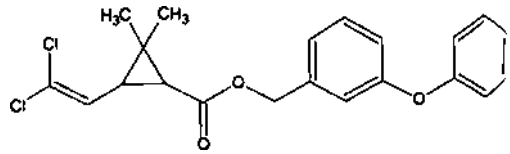
Fritz Mictzsch și Joseph Klarer de la IG Farbcnindus- s.' laboratoarele au sintetizat sistematic o serie de minciuni azoice, fiecare conținând grupa funcțională sulfonamidă, ca agenți antimicrobieni Malini. Coloranții azoici de sulfonamidă au fost incluși în seria de teste deoarece au fost sintetizați cu ușurință și posedau proprietăți superioare de colorare. Pzhologisl-bacteriologul Cumpărătorului care a evaluat noile coloranți Mietzschslaer a fost un medic pe nume Gerhard Domagk. [1] "" - „' [2] În 1932. Domagk a început să studieze un colorant roșu strălucitor. mai târziu unicd Prontosil. S -a descoperit că Prontosil protejează împotriva și lăută.infecții streptococice la șoareci."" Interesant. Pron t >il «ca inactiv pe culturi bacteriene. Domagk și alții pentru a studia în primul rând ..193.3. .ire de infecții bacteriene severe la om a fost raportată la Foerster.““ care a tratat un copil de 10 luni care suferă de septicemia stafilococică și a obținut un iv DRAMATIC . 1938. Gestapo l-a împiedicat să accepte premiul, dar după război a primit-o la Stockholm în 1947.

Este practic insolubil în apă, dar solubil în majoritatea solvenților organici.

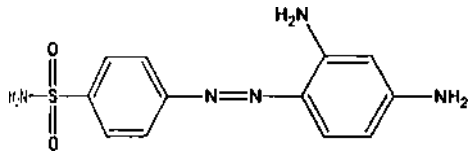


Crotamitonul este disponibil în concentrație de 10% într-o loțiune și o cremă destinate tratamentului topic al scabiei Efectul său antipmritic se datorează probabil unei acțiuni anestezice locale.

Permetrin, USP. Permetrina este esterul acidului 3-(2,2-diclorwenil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilic (3-fenoxifenil)mctil sau 3-(fcnoxifenil)mctil (t) *cis.* zrans-3-(2,2-diclorelhenil)-2,2-dimctilciclopro[» necarboxilat (Nix). Acest compus piretrinoid sintetic este mai stabil din punct de vedere chimic decât majoritatea piretrinelor naturale și este cel puțin la fel de activ ca un insecticid. Din cei patru izomeni prezenți, izomerii *\(R).trttns* și *URj.ds* sunt responsabili în primul rând pentru activitatea insecticidă. Produsul comercial este un amestec format din 60% *trans* și 40% <n izomeri racemici. Apare sub formă de cristale incolore până la galben pal cu punct de topire scăzut sau sub formă de lichid galben pal și este insolubilă în apă, dar solubilă în majoritatea solvenților organici.



Permetrina exercită o acțiune letală împotriva păduchilor, căpușelor, acarienilor și puricilor. Acționează asupra membranelor celulelor nervoase ale parazitului pentru a perturba conductanța canalului de sodiu. Este folosit ca ulicid pentru tratamentul păduchilor de cap. Un singur solicitant al unei soluții de 1% efectuează vindecări în mai mult de 99% din cazuri. Cel mai frecvent efect secundar este pruritul, care a apărut la aproximativ 6% dintre pacienții testați.



Prontosil este total inactiv in vitro, dar posedă excelent ■J* in vivo. Această proprietate a medicamentului a atras mult scop și a stimulat o mare activitate de cercetare a sulfonamidelor iF. În 1935. Trefouel și co-investigatorii [au condus] un studiu de structură-activitate asupra sulfonamidelor azotice și au concluzionat că legătura azoică a fost utilizată reductiv pentru a elibera produsul antibacterian activ, sulfanil-rik . Prontosil. Rezultate clinice favorabile domnule repotated cu Prontosil și metabolitul activ în sine. iUilamidc. în sepsisul puerperal și infecțiile meningococice Toate aceste constatări au inaugurat epoca modernă a anioterapiei și conceptul de *prodritg.*

În urma succesului dramatic al Prontosil, au fost sintetizați și testați o mulțime de derivați -ltanilamidc. Prin «. mai mult de 4.500 de compuși [106] au fost evaluați, itta. numai aproximativ două duzini au fost folosite în taitt clinic La sfârșitul anilor 1940. experiența mai largă cu sulfon-.zAs a început să demonstreze toxicitate la unii pacienți.

4Problemele de rezistență cauzate de utilizarea nediscriminatorie I uill'mumidcs au limitat utilizarea lor în întreaga lume. V.uillinele au fost alternative excelente la sulfonamide.

tta l-a înlocuit în mare măsură pe acesta din urmă în chimio- .■repy antimicrobian

Astăzi.există câteva sulfonamide (Tabelul 8-7) și mai ales combinații de sulfonaiiiidc-trimctoprim care sunt folosite „în mod nepoliticos pentru infecțiile oportuniste la pacienții cu

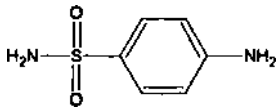
SIDA. [1 ” 7] O infecție primară care se tratează cu combinația este PCP. Combinația sulfonamidă-trimetoprim poate fi utilizată pentru tratament și profilaxie. În plus, toxoplasmoza cerebrală poate fi tratată în infecție activă sau profilactic. Infecțiile tractului urinar și [terapia de] arsuri . alegere pentru alte câteva tipuri de infecții, dar utilizarea lor este destul de limitată în -chimioterapia antimicrobiană modernă.'" [7-1] "

Sulfonamidele pot fi grupate în trei clase în funcție de utilizarea lor: agenți absorbibili orali, conceputi pentru a oferi distribuție sistemică; *agenți neabsorbabili orali* , cum ar fi sulfasalazina; și agenți topici cum ar fi -picăturile oftalmice de sulfacetamidă de sodiu.

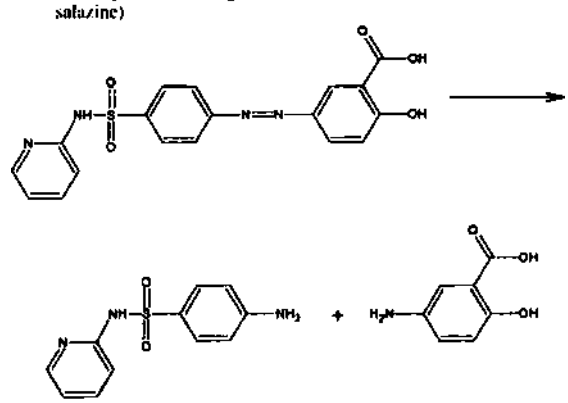
Nomenclatura sulfonamidelor

Sulfonamida **este un termen generic care denotă trei cazuri diferite:**

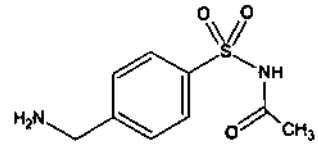
I. **Antibacteriene care sunt *sulfonamide subsiiiuice ale aerilinei* (sulfanilamidele")**



2. *Prodrugs* that react to generate active sulfanilamides (i.e., sulfasalazine)



3. *Nonaniline* sulfonamides (i.e., mafenide acetate)

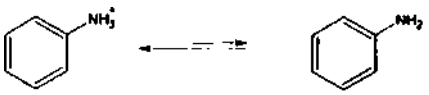


Există, de asemenea, alte medicamente utilizate în mod obișnuit, care sunt sulfonamidele sau sulfanilamidele. Printre acestea se numără medicamentul hipoglicemic oral tolbutamida, diureticul furosemid și diureticul clortalidonă.

În chimia farmaceutică. Valorile pK_h nu sunt folosite pentru a compara compușii care sunt bazele lui Lewis. În schimb, dacă se dă un pK_3 al unei amine, se referă la sarea sa care acționează ca acid de poartă conjugată. De exemplu, anilina cu un pK de 4,6 se referă la

TABLE 8-7 Therapy With Sulfonamide Antibacterials

DIsease/InfectIon	Sulfonamides Commonly Used
Relatively Common Use	
Treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia	Trimethopritn-sulfamcth oxazole Pyritnethomine-sulfadiaz.ine Trimclhoprini-sulfamclhoxazolc Silver sulfadiazine and mafenide
Treatment and prophylaxis of cerebral toxoplasmosis	
First attack of urinary tract infection	
Bum therapy: prevention and treatment of bacterial infection	
Conjunctivitis and related superficial ocular infections	Sodium sulfacetamide
Chloroquine-resistant malaria (Chapter 9)	Combinations with quinine, others Sulfudoxine Sulfalcne
Less Common *InfectIonsIDIseeses*	***Drugs of Choice or Alternates***
Nocardiosis	Trimcihoprim-sulfamethoxazole
Severe traveler's diarrhea	Trimcihoprim-sulfamcthoxasole
Meningococcal infections	Sulfonamides, only if proved to be sulfonamide sensitive: otherwise, penicillin G. ampicillin, or (for pcnicillin-allcrgic patients) chloramphenicol should be used
Generally Not Useful	
Streptococcal infections	Most are resistant to sulfonamides
Prophylaxis of recurrent rheumatic fever	Most are resistant to sulfonamides
Other bacterial infections	The low cost of penicillin and the widespread resistance to sulfonamides limit their use: sulfonamides are -still used in a few countries
Vaginal infections	The FDA and USP'DI rind no evidence of efficacy
Reduction of bowel flora	Effectiveness not established
Ulcerative colitis	Corticosteroid therapy often preferred Relapses common with sulfonamides Salicyluzosulfapyridinu Side effects of the sulfanilamide* sometimes mimic ulcerative colitis



it does not refer to

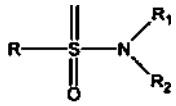
O sarcină negativă pe un atom de azot nu este de obicei stabilă decât dacă poate fi delocalizată prin rezonanță. Acesta este ceea ce se întâmplă cu sulfanilamidele. Prin urmare, singurul pK. administrat de obicei pentru sulfanilamide se referă la pierderea unui proton amidic (Fig. 8-8).

Mecanism off Action off the Sulfonamide

Acid folinic (acid V'-formiltetrahidrofolic). /V'.(acid $^{V\ lu}$ -metilenetetrahidrofolic și acid W $^{u\text{-}forniiltetrahidrofolic}$ sunt intermediari ai mai multor căi biosintetice care compun pool-ul cu un singur carbon la animale, bacterii și plante. O reacție cheie care implică coenzimele folat este catalizată de enzima tIx timidilat sintaza, care transferă o grupare metil de la acidul A/'./V^'-tctrahidrofolic la monofosfat dezoxiuridinc pentru a forma deoxitimidină monofosfat.au un precursor important al ADN-ului (Fig. 8-9).

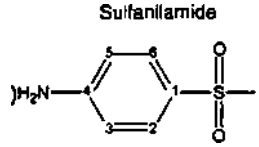
O altă reacție cheie este generarea grupării formil pentru biosinteza unităților de ARNt de formilmetionil, blocurile de construcție pn-mary în sinteza proteinelor. Sulfonamidele sunt analogi structurali ai PABA care inhibă competitiv acțiunea dihidropteroat sintetazei, împiedicând adăugarea PABA la pteridin difosfat și clipind biosinteza netă a coenzimelor folat. Această acțiune oprește creșterea bacteriană și diviziunea celulară. Caracterul competitiv al acțiunii sulfonamidelor înseamnă că medicamentele nu dăunează permanent unui microorganism; prin urmare, sunt bacteriostatice. Sulfonamidele trebuie menținute la o concentrație eficientă minimă pentru a opri creșterea bacteriilor suficient de mult pentru ca sistemul imunitar al gazdei să le elimine.

Coenzimele folic sunt biosintetizate din acid folic alimentar la oameni și alte animale. Bacteriile și protonii trebuie să le biosintetizeze din PABA și pteridină.

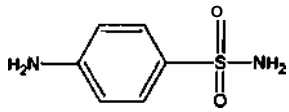


Structura generală a sulfonamidei

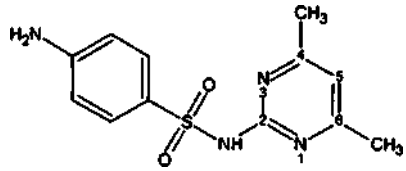
Aniline



Sulfanilamide



sulfanilamIdo-



Sulfametazină:
NT(4,6-dimetil-2-pirimidil)sulfanilamidă

fjure 8-8 ■ General nomen- l
p of the sulfonamides

;'.k. Microbii nu pot asimila acidul folic din ciclul de creștere sau din gazdă. Motivele pentru aceasta sunt slab „J:MIKKI.'", dar o posibilitate este ca pereții celulari bacterieni SĂ fie impermeabili la acidul folic.

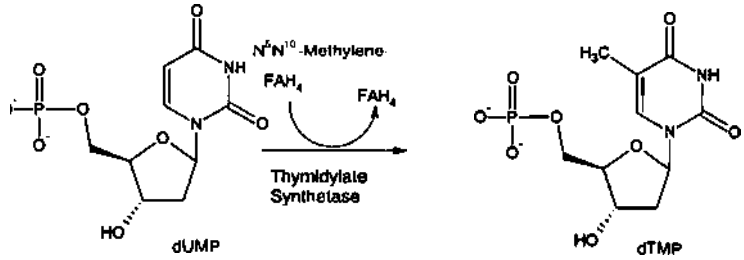
Tnmcihoprim este un inhibitor al dihidrofolat reductazei. [1] kb este necesar pentru a converti acidul dihidrofolic (FAH) în acid :'nh\M>lic (FAHj) în bacterii (Fig. 8-10). Anand a revizuit această biochimie. [11,2] Trimetoprimul nu are o afinitate mare pentru folatul protozoarului malariei re- iib< dar are o afinitate mare pentru acidul folic bacterian

I cl JSC.

Situația inversă există pentru medicamentul antimalaric pirimetamină . [112] Trimetoprimul are o anumită afinitate pentru folat reductaza umană, iar aceasta este cauza unora dintre efectele toxice ale medicamentului.

Spectrul de acțiune al sulfonamidelor

Sulfonamidele inhibă bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative , nocardia. *Chlamydia trachomatis* și unele protozoare. Bacteriile enterice sonice, cum ar fi *E. coli* și *Klebsiella. Salmo nella. Shigella* și *Enterobacter* spp. arc inhibat. sulfon-



Alte exemple de reacții cu un singur carbon care necesită folat:

Coenzima	Reacție	
N'°-formil-FAH, N'N ,0- metilen-FAH ₄ N'-formil-FAH,	Met-ARNt	Formil-Mel-ARNt
	Glicină	Serina ►
	----------	Metionină
	homocisteină	

bjura 8-9 ■ The thymidilate syn- (Hoon and other reactions .wit rq me pool-un-carbon

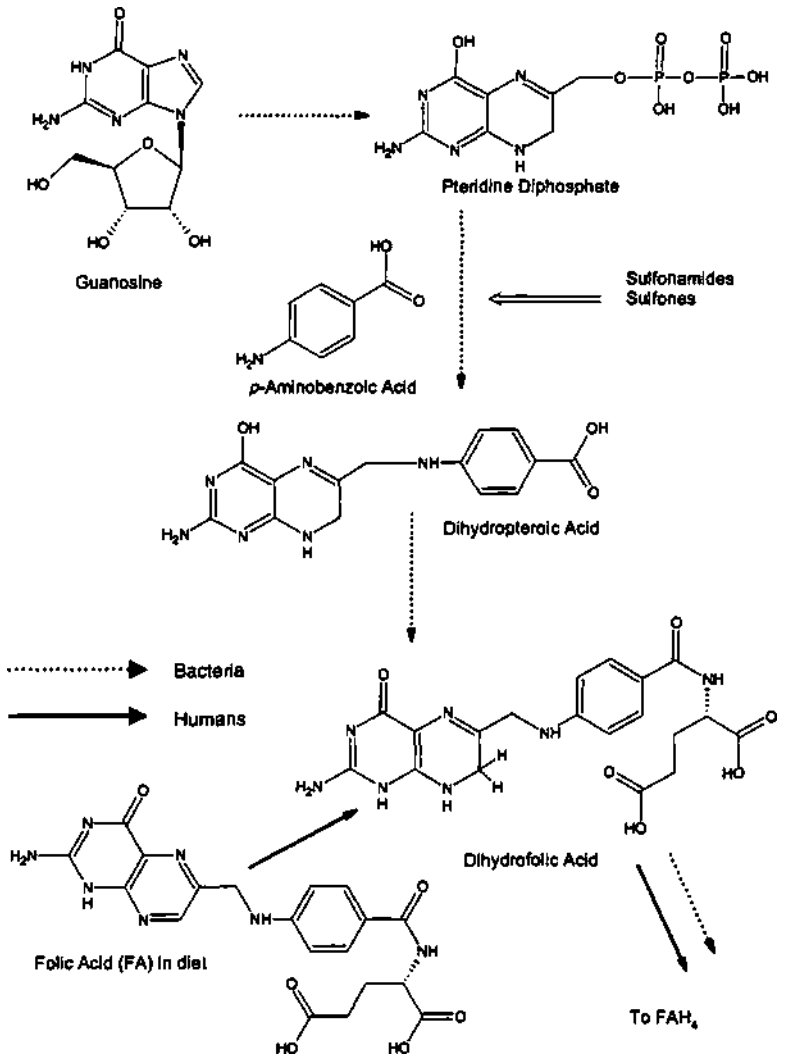
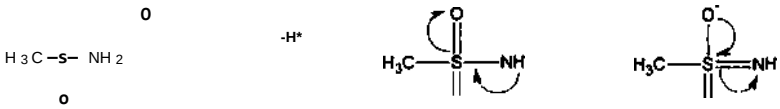


Figura 8-10 ■ Calea folaților» la om și bacterii și locuri de inhibiție de către sulfamide și trimetoprim.

amidele sunt utilizate rar ca agenți unici. Odată medicamente de elecție pentru infecții precum PCP. toxoplasmoza, nocardioza . și alte infecții bacteriene, acestea au fost în mare măsură înlocuite de combinația de medicamente fixe TMP-SMX și multe alte antimicrobiene. Multe tulpini de specii odată susceptibile, inclusiv meningococi, pneumococi, streptococi, stafilococi și gonococi sunt acum rezistente. sulfon-amidcs arc. totuși, util în unele infecții ale tractului urinar datorită fracției lor mari de excreție prin rinichi

Ionizarea sulfonamidelor

Gruparea sulfonamidă. SO^NH,. tinde să câștige stabilitate pierde un proton, deoarece rezonanța sarcinii negative rezultată s-a stabilizat.



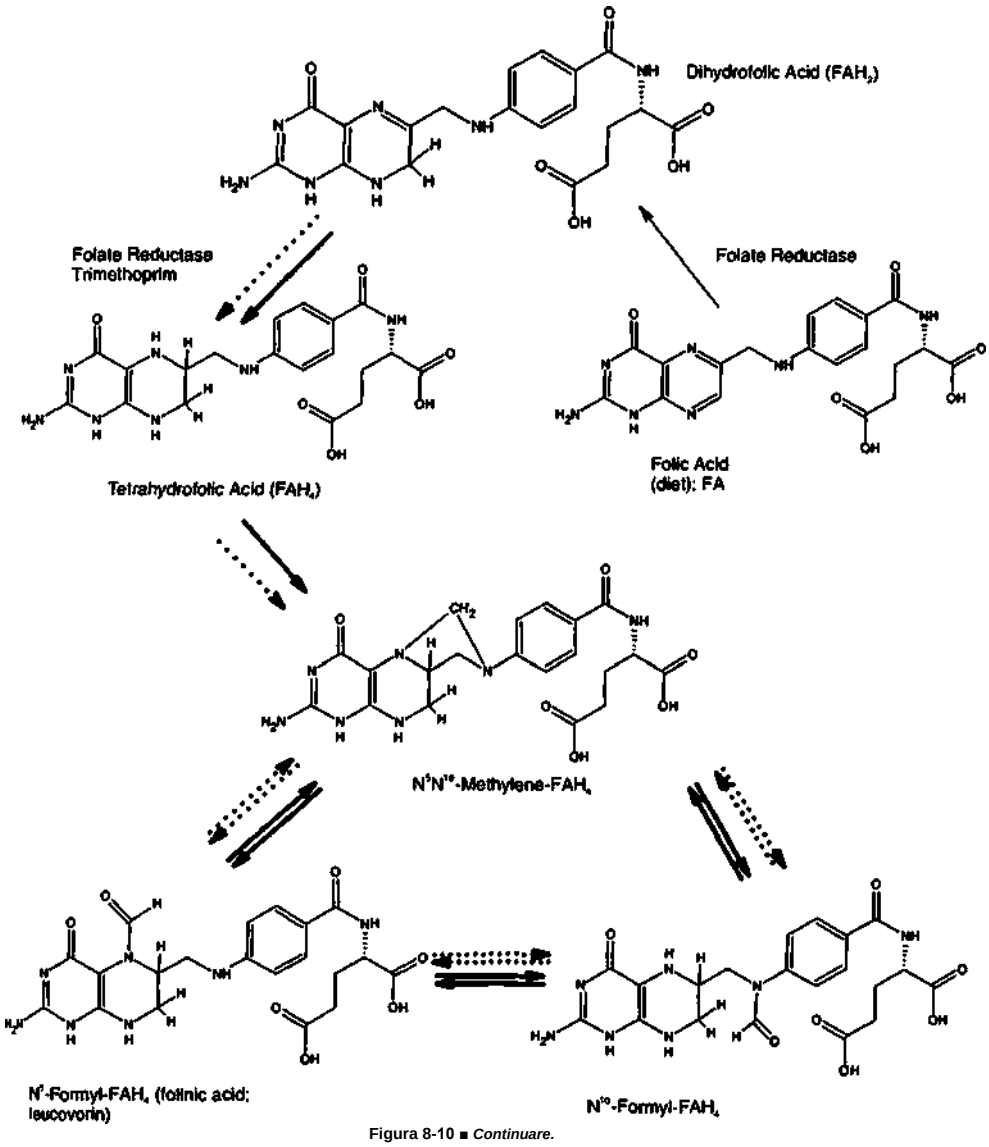
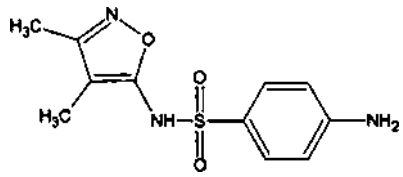


Figura 8-10 ■ *Continuare.*

Deoarece forma donatoare de protoni a grupului funcțional nu este încărcată, o putem caracteriza ca un acid HA, împreună cu grupări carboxil, fenoli și tioli. Pierderea unui proton poate fi asociată cu un pK„ pentru toți compușii din serie. De exemplu, pK„ al sulfisoxazolcului (pK a 5,0) indică faptul că sulfonamida este un acid puțin mai slab decât acidul acetic (pK„ 4,8).



Cristaluria și pK a

În ciuda capacității extraordinare a sulfanilamidei de a efectua vindecarea bacteriilor patogene, beneficiile sale au fost adesea compensate de tendința medicamentului de a provoca leziuni renale severe prin cristalizarea în rinichi. Sulfanilamidele și taboliții lor me (de obicei acetilați la N4) sunt excretați aproape în întregime prin urină. pK„ al grupului sulfonamido al sulfanilamidei este de 10,4, deci pH-ul la care medicamentul este ionizat 50% este 10,4. Evident, cu excepția cazului în care pH-ul este peste pK , este prezent puțin din sarea solubilă în apă. Deoarece urina este de obicei aproximativ 6 (și potențial mai scăzută în timpul infecțiilor bacteriene), toate substanțele sulfanilizate sunt esențial solubile sub formă de sulfanilamide. în rinichi Sulfa nilamida care iese din soluție în urină și rinichi provoacă cristalurie.

: 1 —— 6 —- • 10,4 j — ----------— 14

; Urina : pK a :

: Aproape toate în prost • ■ Aproape toate în înalt

' formă de sare solubilă în apă unionizată solubilă în apă formă

pH pH

Abordările timpurii pentru ajustarea solubilității sulfanil- - amidei în urină au fost

TABEL 8-8 pK. Valori pentru sulfonamide utile clinic

Sulfonamidă	PK.
Sulfadiazina	63
Sulfamenuinc	7.1
Sulfametazină	7.4
Sulfisoxazol	5.0
Sulfametoxazol	6.1

Cu toate acestea, turi sunt rar utilizate astăzi, deoarece agenții individuali au pK suficient de scăzut, valori pentru a fi parțial ionizati și solubili în mod adecvat în urină Ihc, *cu condiția ca cel puțin al debitului normal de urină să fie menținut.* Pacienții trebuie atenționați 1« mențin un aport normal de lichide: forțarea lichidelor, totuși, nu mai este necesară.

Sulfonamidele mai noi, semisintetice, posedă pK mai scăzut. valorile deoarece inelele heterociclice atrăgătoare de electroni sunt atașate la IIN. oferind stabilitate suplimentară pentru forma sai. Prin urmare, medicamentele donează un proton mai ușor, în timp ce valorile pK a sunt scăzute. Simpler electron draw™: grupurile au fost investigate pe larg, dar s-au dovedit a fi prea toxice, slab active sau ambele.

Metabolismul, legarea proteinelor și distribuția

Cu excepția sulfonamidelor slab absorbite utilizate pentru colita ulcerului cinci și reducerea florei intestinale și preparatele topice bam (cg. mafenid). sulfonamidele și trimethe prim tind să fie absorbite rapid și bine distribuite. La Mandell și Petri au remarcat, sulfonamidele pot fi găsite în urina ik „în decurs de 30 de minute după o doză orală". [10] *

Sulfonamidele variază mult în legarea proteinelor plasmatice, de exemplu, sulfisoxazol. 76%; sulfametoxazol. 60^ sulfametoxipiridazină. 77%: și sulfadiazină. 381 (Anand [1] "-' a publicat un tabel excelent care compară procentul de legare la proteine, solubilitatea lipidelor, timpul de înjumătățire plasmatică. și metaboliții N4) Fracția care este legată de proteină nu este activă ca antibacterian, dar pentru că legarea acesteia este reversibilă, liberă și, prin urmare, activă, sulfonamidei eventuali) devine disponibilă . Fujita și Hansch"-' au descoperit că amur sulfonamidele cu valori similare pK, lipofilitatea grupului N [1] are cel mai mare efect asupra legăturii de proteine V- Acetat metaboliții sulfonamidelor sunt mai lipidici și . prin urmare, mai multe proteine legate decât picătura inițială în sine (care au o grupare 4-amino liberă care scad: liposolubilitatea). În mod surprinzător, metabolicele TV^-acetilate, deși sunt mai puternic legate de proteine, sunt excretate nw- rapid decât compușii de bază.

În prezent, relația dintre proteinele plasmatice bin; timpul de înjumătățire și înjumătățire biologică este neclar. Mulți factori concurenți sunt implicați, așa cum se reflectă în sulfadiazină, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 17 ore, care este mult mai puțin proteină legată de sulfametoxazol, cu un timp de înjumătățire seric de 11 ore. [1] "'

Sulfonamidele sunt excretate în principal sub formă de amestecuri ale acestora

IICrește foarte mult fluxul de urină. În primii ani de utilizare a sulfonamidei. pacienții care luau medicamentele au fost avertizați să „forțeze lichidele". Ideea a fost că, dacă rata de nitrare glomerulară ar putea fi crescută, ar exista mai puține șanse ca cristalele de semințe să se formeze în tubii renali.

2. Creșterea pH-ului urinei. Cu cât pH-ul urinei este mai aproape de 10,4 (pentru sulfanilamidă în sine), cu atât mai multă formă de sare foarte solubilă în apă va fi prezentă. Bicarbonatul de sodiu oral a fost uneori. și din când în când încă mai este. dat pentru a crește pH-ul urinei. Bicarbonatul a fost administrat înainte de doza inițială de sulfanil amidă și apoi înainte de fiecare doză succesivă.
3. Prepararea derivaților sulfanilamidei care au valori pK mai mici . mai aproape Io de pH-ul urinei. Această abordare a fost adoptată cu aproape toate sulfonamidele în uz clinic astăzi. Exemple de valori pK„ ale unor sulfonamide ionizabile sunt prezentate în Tabelul XX.
4. Amestecarea diferitelor sulfonumide pentru a obține o doză totală adecvată. Solubilitățile sulfonamidelor sunt independente una de cealaltă și mai mult un amestec de sulfanilamide poate rămâne în soluție de apă la un pH dat decât poate o singură sulfonamidă. Prin urmare, irisulfapirimidinele. USP (sulfa triplă), conține un amestec de sulfadiazină, sultaera/ine. și sulfametazină. Un astfel de amestec-

medicament părinte. N4 ˙ acetaţi şi glucuronide. [114] Y'-ace- ije şi glucuronide sunt inactive. De exemplu, sulfisoxawlc este excretat aproximativ 80% nemodificat, iar sulfametoxazolul este excretat 20% nemodificat. Sulfadimetoxincul este excretat cu aproximativ 10% sub formă de glucuronid. Corelaţia dintre structura şi calea metabolismului nu a fost încă definită . deşi Fujita a făcut progrese. [11] 'Vree şi colab.." [4] au descris totuşi cinetica de excreţie şi valorile pK^ ale *N'*- şi A/ [4] - acctilsulfametoxazolului şi altor sulfonamide.

Aproximativ 45% din trimetoprim şi aproximativ 66% din sulfamet - oxazol se leagă parţial de proteinele plasmatice. În timp ce aproximativ K din trimetoprimul excretat şi metaboliţii săi sunt activi ca antibacterieni, doar 20% din sulfametoxazol şi metaboliţii săi me sunt activi, cea mai mare parte a activităţii provenind din sulfametoxazol în mare parte nemetabolizat. Sunt cunoscuţi şase metaboliţi ai trimetoprimului." [5] Prin urmare, este probabil că combinaţiile sulfonamidă-lrimetoprim care utilizează o sulfonamidă cu o concentraţie mai mare de urină activă vor fi dezvoltate în viitor pentru infecţiile tractului urinar. Sulfametoxazolul şi trimetoprimul au timpi de înjumătăţire similar, aproximativ 10 până la 12 ore, dar timpul de înjumătăţire al fracţiunii active este mai scurt. aproximativ 9 ore." [5] (Intervalele timpilor de înjumătăţire au fost rezumate de Gleckman et al.. [116] şi un rezumat detaliat al farmacocineticii a fost făcut de Hansen." 5) La - pacienţii cu insuficienţă renală, concentraţiile de sulfametoxazol şi metaboliţii săi pot creşte foarte mult în plasmă. degajări.

Mecanisme de rezistenţă MIcrobiai la sulfonamide

După cum sa menţionat mai sus, utilizarea fără discernământ a sulfonamidelor a condus la apariţia multor tulpini de bacterii rezistente la medicamente. Rezistenţa se datorează cel mai probabil unei creşteri compensatorii a biosintezei PABA de către bacteriile rezistente," [7], deşi alte mecanisme, cum ar fi modificări ale forţei de legare a sulfonamidelor la enzimele căii, scăderea capacităţii de permeabilitate a membranei celulare şi efluxul activ al sulfonamidei pot juca un rol. [102] - [116] De regulă, un microb este rezistent la sulfonamidă, dacă acesta este rezistent la sulfonamidă. De remarcat este constatarea că rezistenţa la sulfonamide poate fi transferată rapid de la o tulpină bacteriană rezistentă la una anterioară rensitivă la una sau două generaţii .

Mai multe explicaţii au fost raportate pentru a explica rezistenţa bacteriană la inhibitorul de dihidrofolal reductază trimetoprim, inclusiv rezistenţa intrinsecă la nivel enzimatic, dezvoltarea capacităţii bacteriilor de a utiliza monofosfatul 5-deoxitimidinc al gazdei (dTMP). şi conjugarea factorului R.

Activităţile sinergice ale sulfonamidelor şi inhibitorilor folic reductazei

dacă biosinteza coenzimelor folic bacteriene (sau protozoare) este blocată în mai mult de un punct al căii, rezultatul va fi un efect antimicrobian sinergic. Acest lucru este benefic deoarece microbul nu va dezvolta rezistenţă la fel de uşor

aşa cum ar fi cu o cale blocată individual. Abordarea sinergică este utilizată pe scară largă în terapia antibacteriană cu combinaţia de sulfametoxazol şi trimetoprim [1 " 2 ' " 8 l2 "] (Septra. Bactrim. Co-Trimoxazol) şi în terapia antimalar ială cu pirimetamină plus o sulfonamidă sau care nouă. Au fost investigate combinaţii suplimentare cu trimetoprim, [12. 122]

Toxicitate şi efecte secundare

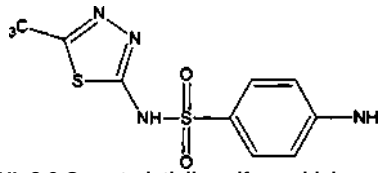
O varietate de probleme grave de toxicitate şi hipersensibilitate au fost raportate în cazul combinaţiilor de sulfonamidă şi sulfonamidă-trimclhoprim. Mandell şi Petri"" notează că aceste probleme apar la aproximativ 5% dintre toţi pacienţii. Reacţiile de hipersensibilitate includ febră, erupţii cutanate. Sindromul Stevens-Johnson . erupţii cutanate, miocardită alergică, fotosensibilizare . şi condiţiile aferente. Uneori apar şi reacţii adverse hematologice, în special anemie hemolitică la persoanele cu deficienţă de glucozo-6-fosfat dehidrogenază. Alte reacţii adverse hematologice raportate includ agranulocitoza şi anemia aplastică. Crislaluria poate apărea, chiar şi cu sulfonamidele moderne, atunci când pacientul nu menţine un aport normal de lichide. Greaţă şi reacţii adverse gastrointestinale asociate sunt uneori observate. Rezumate detaliate ale incidenţei efectelor secundare cu iriniclhoprim-sulfamctoxazol au fost publicate de Wormser şi Deutsch"" şi de Gleckman şi colab. [1 "']

Relaţii structură-activitate

După cum s-a menţionat mai sus în acest capitol, câteva mii de sulfonamide au fost investigate ca antihacteriene (şi multe ca antimalarice). Din aceste eforturi, au fost propuse mai multe relaţii structură-activitate, aşa cum sunt rezumate în Anand." [12 Gruparea amino] anilină (A/ [4]) este foarte importantă pentru activitate deoarece orice modificare a acesteia, în afară de producerea de promedicamente, duce la o pierdere a activităţii. De exemplu, toţi metaboliţii A^-acetilatcd ai sulfonamidei sunt inactivi.

O varietate de studii au arătat că forma activă a sulfonamidei este sarea N'-ionizată. Astfel, deşi multe sulfonamide moderne sunt mult mai active decât sulfanilamida nesubstituită, ele sunt doar de 2 până la 6 ori mai active dacă se compară cantităţi egale de forme *N'- ionizate.* [123 Activitatea] maximă pare să fie prezentată a sulfonamidelor între pKa [6,6] şi 7,4. [12 "" 2 "] Acest lucru reflectă, parţial, necesitatea ca suficient medicament neionizat (adică mai mult solubil în lipide) să fie prezent la pH fiziologic pentru a putea trece prin pereţii celulelor bacteriene. [127] Fujita şi Hansell au legat, de asemenea, pK,. coeficienţii de partiţie şi parametrii electronici (Hammett) cu activitate sul fonamidei (Tabelul 8-9).

Sulfametizol, USP. 4-amino-W5-melil-1,3,4-tiadiazol-2il)benzensulfonamidă; /V'-O-mctil-1,3,4-tia-diazol-2-il)sulfanilamidă; 5-metil-2-sulfanilamido-1,3,4-tiadiazol. Timpul de înjumătăţire plasmatică al sulfametizolului este de 2,5 ore. Acest compus este o pulbere cristalină albă solubilă 1:2.000 în apă.

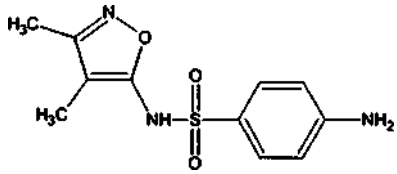


TABELUL 8-9 Caracteristicile sulfonamidelor absorbabile cu acţiune scurtă şi intermediară

	Absorbţie pe cale orală	
Sulfonamidă		
Sulfisoxazol	Scurt (6 ore)	Prompt (niveluri de vârf în l-Uioun)
Sulfamcihizol	Scurt (9 ore)	Prompt
Sulfadiazina	Intermediar (IO-17 ore)	Lentă (niveluri maxime în 4-8 ore)
Sulfametoxazol	Intermediu (10-12 ore)	Lent
Sulfadoxina	Lung (7-9 zile.)	Intermediar
Pirimidină		
Trimetoprim	Intermediar (11 ore)	Prompt

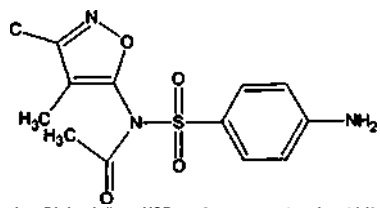
Sulfisoxazol, USP. 4-amino-/V-(3,4-dimclhil-5-

izoxazolyDbenzencsulfonamidc: 7V [1] -(3,4-dimetil-5-izoxazolil) sulfanilamidă; 5-sulfanilamido-3,4-dimetilizoxazolc. Sulfizoxazolul este un compus alb de 6 ore. Pulbere cristalină, inodoră, pK este de 5,0, această sulfonamidă are o solubilitate în apă de 350 mg în 100 ml, iar derivatul său acetil are o solubilitate de 110 mg.

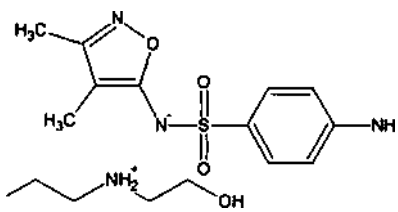


Sulfisoxazolul posedă acțiunea și utilizările altor sulfonamide și este utilizat pentru infecții care implică bacterii sensibile la sulfonamide. Se pretinde că este eficient în tratamentul infecțiilor urinare Gram-negative.

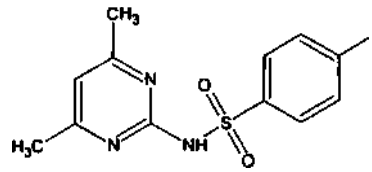
Sulfisoxazol Acetil, USP. N-|(4-Aminofenil)sulfonil]-/V-(3,4-dimctil-5-izoxazolil)acetamidc; N-(3,4-di-metil-S-izoxazolyD-AZ-sulfanilacetamidA/'-acelil-A/ [1-] ^. 4-dimetil-5-izoxazolil)sulfanilamidă. Sulfisoxazol acetil împărtășește acțiunile și utilizările compusului de bază, sulfisoxazol. Derivatul acetil este insipid și. prin urmare, potrivit pentru administrare orală, în special în preparate lichide. Compusul acetil este divizat în tractul intestinal și absorbit sub formă de sulfisoxazol; adică. este un *prttmedicament* pentru sulfisoxa zol.



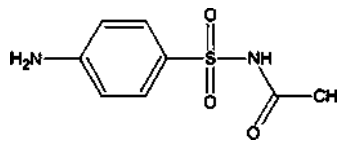
Sulfisoxazol Diolamină, USP. Compus 4-amino-A/-(3,5-di-mtil-5-izoxazolil)benzensulfonamidă cu 2,2'-iminobis|etanol|(l:l); Sarea de 2,2'-iminodictanol a Ar'-(3,4-dimctil-5-izoxazolil)sulfanilamidei. Această sare este stropită prin adăugarea de suficientă dietanolamină la o soluție de sulfisoxazol pentru a aduce pH-ul la aproximativ 7,5. Este utilizat ca sare pentru a face medicamentul mai solubil în intervalul de pH fiziologic de 6,0 până la 7,5 și este utilizat în soluție pentru administrarea sistemică a medicamentului prin injecție lentă intravenoasă, intramusculară sau subcutanată, atunci când nivelurile sanguine suficient de ridicate nu pot fi menținute numai prin administrare orală. De asemenea, este utilizat pentru instilarea de picături sau unguent în ochi pentru tratamentul local al infecțiilor susceptibile.



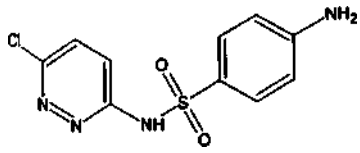
Sulfametazină, USP. 4-Amino-M(4,6-dimetil-2-pirimidin Dbenzensulfonamidă; A* -(4.<i-dimetil-2-pirimidinilsulfanilamidă; 2-sulfanilamido4,6-dimelilpirim idină. Timpul de înjumătățire plasmatică al sulfametazinei este similar cu proprietățile chimice ale sulfamei) de 7 ore. sulfadiazina, dar are o solubilitate mai mare în apă decât oricare dintre ele , DEOARECE este mai solubilă în urină acidă decât este, probabilitatea de deteriorare a rinichilor din cauza utilizării medicamentului este redusă.



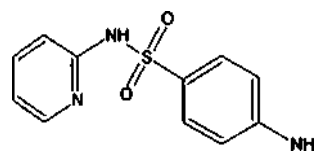
Sulfacetamidă. A-[(4-Aminofenil)sulfonil]-acetamidă ; A/-sulfanilacetamidă; ;V'-acelilsulfanilamidă. Timpul de înjumătățire plasmatică al Sul facetamidei este de 7 ore. Acest compus este o pulbere cristalină albă, solubilă în apă (1:62,5 la 37Ti și în alcool. Este foarte solubilă în apă fierbinte, iar soluția sa de apă este acidă. Are un pK [u] de 5,4.



Sulfcloropiridazină. A/'-(6-Ch)oro-3-piridazinil' sulfanilamidă. Timpul de înjumătățire plasmatică al sulfacloropiridazinei este de S ore.

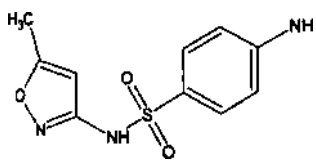


Sulfapiridină, USP. **4-Amino-yV-2-piridinilbcnzcne- •lihaniid: JV'-2-piridinilsulfanilamidă. Timpul de înjumătățire plasmatică al sulfapiridinei este de 9 ore. Acest compus este un alb, cristalin. substanță fără miros și fără gust. Este stabil în aer** Lt **se întunecă lent la expunerea la lumină. Este solubil în apă l Ml. în alcool (1:440). şi în acetonă (1:65) până la 25°C. Il este Uy solubil in acizi minerali diluati si solu- ..«apoase de hidroxid de sodiu si potasiu. pKa** este **8,4.** EFECTUL **remarcabil în vindecarea pneumoniei a fost pentru prima dată recunoscut de Whitby; cu toate acestea, din cauza lui relativ mare «wilj. a fost înlocuit în mare măsură de sulfadiazină şi jllwtszinc. În mai multe cazuri de afectare a rinichilor au rezultat cristale** DE **acetilsulfapiridină depuse în rinichi.** De asemenea, **provoacă greață severă la majoritatea pacienților. Din cauza sa crud. se utilizează numai pentru dermatita herpetiformă.**



Sutfapiridina a fost primul medicament care a avut o acțiune ..ir.itivă remarcabilă **asupra pneumoniei. A dat impuls studiului** < ca **întreaga clasă de derivați** ***N' hcterociclic substituiți ai sulfanilamidei.***

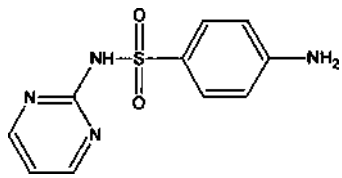
Sulfametoxazol, USP. **4-amino-/V-(5-metil-3-izoxi-imlilibeive-sulfonamidc; /V'-(5-mctil-3-izoxazolil) alWamidă (Gantanol). Jumătate de plasmă a sulfametoxazolului - 'r 1' 11 ore.**



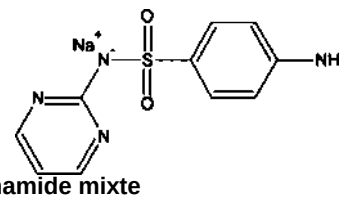
Sulfametoxazolul este o sulfonamidă strâns înrudită cu ulfisoxazolul ca structură chimică şi acțiune antimicrobiană APARE **sub formă de pulbere cristalină fără gust, inodor, aproape albă . Solubilitatea sulfametoxazolului în pH** LLCO(5,5U>7,4 **este puțin mai mică decât cea a sulfisoxazolului Ll mai mare decât cea a sulfadiazinei, sulfamerazinei sau sulfa-** ctlurinc. **după administrare orală, sulfametoxazolul nu este absorbit la fel de complet sau la fel de rapid ca sulfisoxazolul. iar nivelul de sânge ipcjk este doar cu aproximativ 50% mai mare.**

Sulfadiazina, USP. **4-Amino-/V-2-pirimidinil-benzcnc-^immidc: A'^-pirimidinilsulfanilamidă; 2-sulfanilami- 'pirimidină. Timpul de înjumătățire plasmatică al sulfadiazinei este de 17 ore.**

Il este un timp, pulbere cristalină inodoră solubilă în apă în măsura de 1:8.100 la 3 7°C şi 1:13.000 la 25°C. în ser uman în măsura de 1:620 la 37°C. şi puțin solubil în alcool şi acetonă. Este uşor solubil în acizi şi baze minerale diluate. pKa este **6,3.**



Sulfadiazină de sodiu, USP. **Sulfadiazina solubilă este o pulbere cristalină anhidră, albă, incoloră, solubilă în apă (1:2) şi uşor solubilă în alcool. Soluțiile sale sunt alcaline (pH 9 până la 10) şi absorb dioxidul de carbon din aer. cu precipitarea sulfadiazinei. Se administrează intravenos sub formă de soluție 5% în apă sterilă pentru pacienții care necesită un nivel imediat ridicat al sulfonamidei în sânge .**



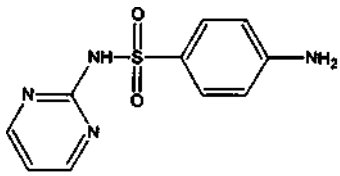
Sulfonamide mixte

Pericolul formării de cristale în rinichi în urma administrării de sulfonamide a fost mult redus prin utilizarea sulfonamidelor mai solubile, cum ar fi sulfisoxazolul. Acest pericol poate fi diminuat şi mai mult prin administrarea de amestecuri de sulfonamide. Când mai multe sulfonamide sunt administrate împreună, acțiunea antibacteriană a amestecului este însumarea activității concentrației totale de sulfonamide prezente, dar solubilitățile sunt independente de prezența compușilor similari. Astfel, prin administrarea unui amestec de sulfadiazină, sulfamerazină. şi sulfacetamidă, acelaşi nivel terapeutic poate fi menținut cu mult mai puțin pericol de crislalurie. deoarece este prezentă doar o treime din cantitatea oricărui compus. Urmează descrierile unora dintre amestecurile utilizate.

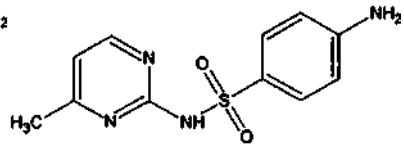
Trisulfapirimidine, suspensie orală. **Suspensia orală a trisulfapirimidinelor conține cantități egale de sulfadiazină. USP; sulfamerazină. USP; şi sulfametazină. USP. fie cu sau fără un agent de creştere a pH-ului urinei.**

Trisulfapirimidine, tablete. **Tabletele de trisulfapirimidină conțin în esență cantități egale de sulfadiazină, sulfamcrazină. şi sulfametazină.**

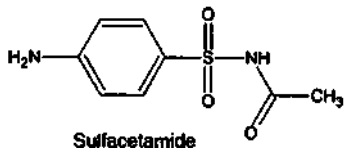
Sulfadoxină şi pirimetamina. **Amestecul de sulfadoxină şi pirimetamina (Fansidar) este utilizat pentru tratarea malariei *cu Plasmodium falciparum* la pacienții la care**



Sulfadiazine

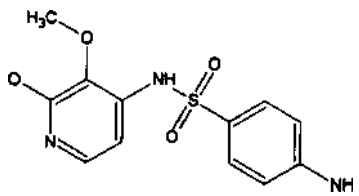


Sulfamerazine



Sulfacetamide

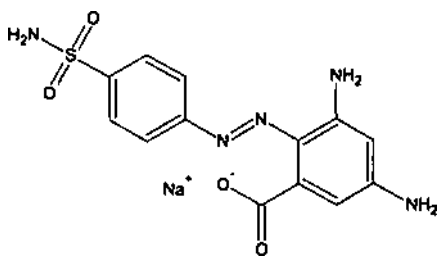
se suspectează rezistenţa la clorochină. Este, de asemenea, utilizat pentru profilaxia malariei pentru călătorii în zonele în care malaria rezistentă la clorochină este endemică.



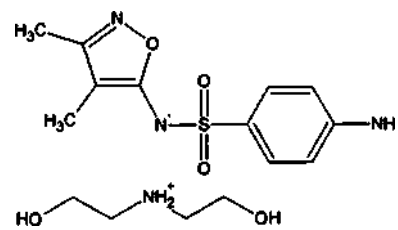
Sulfadoxine

Sulfonamide topice

Sulfacetamidă de sodiu, USP. **Sarea monosodica IV-sulfanilacetamidă (Sodium Sulamyd) se obține sub formă de monohidrat și este o pulbere cristalină albă, inodoră, amară, foarte solubilă (1:2,5) în apă. Deoarece sarea de sodiu este foarte solubilă la pH-ul fiziologic de 7,4. este adecvat în special, ca soluție, pentru aplicații topice repetate în managementul local al infecțiilor oftalmice susceptibile la terapia cu sulfonamide.**



Sulfisoxazol Diolamină, USP. **Sulfisoxazol diolamina este descrisă împreună cu sulfonamidele cu acțiune scurtă și intermediară și, de asemenea, este utilizată în preparate intravenoase și intramusculare.**

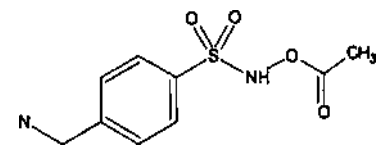


Sulfa triplă. **Sulfa triplă (sulfabenzamidă, sulfacetamidă și sulfatiazol; Femguard) este utilizată ca cremă vaginală în tratamentul vaginitei *cu Haeniophiliis vaginalis***

Sulfonamide neabsorbabile

SULFONAMIDE TOPICE PENTRU TERAPIA ARSURILOR

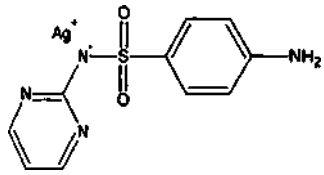
Acetat de mafenid. **4-(AminomeihyDbenzcnesulfunamide acetat (Sulfamylon) este un omolog al moleculei de sulfanil amidă. Nu este un adevărat compus de tip sulfanilamidă . deoarece nu este inhibat de PABA. Acțiunea sa antibacteriană implică un mecanism care diferă de cel al adevăratei sulfanil amide . aplicarea an! a fost folosită în timpul celui de-al Doilea Război Mondial de către armata germană pentru profilaxia rănilor. Nu este eficientă pe cale orală.**



Unii pacienți tratați cu cantități mari de acest medicament au dezvoltat acidoză metabolică. To ovctvra; acest efect advers, a fost preparată o serie de noi săruri organice. [16] Acetatul dintr-o bază de unguent sa dovedit a fi

cel mai eficient.

Sulfadiazina de argint (Silvadene). **Sarea de argint a sul- lA/me aplicată într-o bază de cremă miscibilă în apă sa dovedit că sunt un agent antimicrobian topic eficient, în special .prinşi *Pwuiomnnus* spp. Acest lucru este deosebit de semnificativ în terapia han, deoarece pseudomonadele sunt adesea responsabile de eşecurile în terapie . Tclh nu a fost absorbit în fluidele corporale. Nivelurile de sulfadiazină în serul ik au fost de aproximativ 0,5 până la 2 tng/100 ml.**

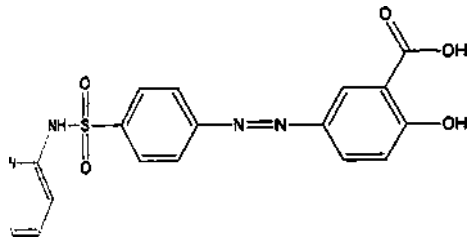


Preparatul lui Hu este raportat a fi mai uşor de utilizat decât alte tratamente anti-bum, cum ar fi aplicarea de soluţii de nitrat de argint proaspăt diluat pre- :CAl sau unguent de mafenid.

Sulfonamide pentru infecţii intestinale, colită ulceroasă sau reducerea herei intestinale

Uh dintre sulfonamidele din acest grup este un promedicament, care • .s-a mărit pentru a fi slab absorbabil, deşi de obicei, în practică. eu putin este absorbit. Prin urmare, trebuie respectate măsurile de precauţie uzuale în cazul tratamentului cu Jfi'natnide. În intes- ■ mare. grupările care protejează iV' sunt scindate, eliberând agentul antibacterian dliintimid liber. Astăzi, un singur exemplu este MJ clinic, sulfasalazina.

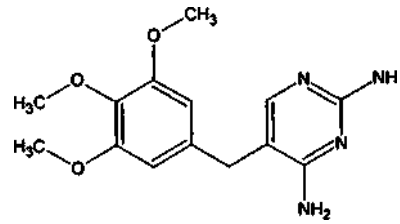
Sulfasalazina, USP. **Sulfasalazina (2-hidroxi-5|[4-'ip;ndinilamino)sulfonil|phcnil|azo|acid benzoic sau i[pCp)ridilsulfamoil)fenilazo|acid salicilic) este o pulbere galbenă, inodoră, uşor solubilă în alcool M btu, practic solubilă în apă şi eter.**



Sulfasalazina este descompusă în organism în acid m-aminosali-A şi sulfapiridină. Medicamentul este excretat prin i\ Wncys şi este detectabil colorimeric în urină, având o culoare galben-portocalie când urina este alcalină de culoare Ja« când urina este acidă.

INHIBITORI DE DIHIDROFOLAT REDUCTAZĂ

Kmetoprim, USP. **Trimetoprim (5-|(3,4,5-trinieth-o|'hcnil)mctyl|-2,4-pirimidindiamină sau 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimelhoxibenzil)pirimidină) este strâns legată de mai multe antimalarice, dar documentele nu au activitate antimalarică bună în sine; este. cu toate acestea, un antibacterian puternic. Introdus iniţial în combinaţie cu sulfametoxazol, este acum disponibil ca un singur agent.**



Aprobat de FDA în 1980. trimetoprimul ca agent unic este utilizat numai pentru tratamentul infecţiilor necomplicate ale tractului urinar. Argumentul pentru trimetoprim ca agent unic a fost rezumat în 1979 de Wormser şi Deutsch." „Ei subliniază că mai multe studii care compară trimetoprim cu TMP-SMX pentru tratamentul infecţiilor cronice ale tractului urinar nu au găsit nicio diferenţă relevantă statistic între cele două cursuri de terapie. Mai mult, unii pacienţi nu pot lua produse sulfonamide din motivele discutate mai sus în acest capitol. Îngrijorarea este că atunci când sunt utilizate ca un singur agent, bacteriile acum susceptibile la trimetoprim vor dezvolta rapid rezistenţă. În combinaţie cu o sulfonamidă. cu toate acestea, bacteriile vor fi mai puţin probabil să facă acest lucru. Adică. nu vor supravieţui suficient de mult pentru a dezvolta cu uşurinţă rezistenţă la ambele medicamente.

Sulfametoxazol şi Trimetoprim. Acţiunea **sinergică a combinaţiei acestor două medicamente este discutată mai sus în acest capitol.**

SULFONE

Sulfonele sunt de interes în primul rând ca agenţi antibacterieni, deşi există unele rapoarte despre utilizarea lor în tratamentul infecţiilor malariale şi rickettsiale. Sunt mai puţin eficiente decât sulfonamidele. PABA antagonizează parţial acţiunea multor sulfone, sugerând că mecanismul de acţiune este similar cu cel al sulfonamidelor. Mai mult, infecţiile care apar la pacienţii trataţi cu sulfone sunt lo sulfonamide cu rezistenţă încrucişată. Mai multe sulfone s-au dovedit utile în tratamentul leprei, dar printre ele doar dapsona este utilizată clinic astăzi.

S-a estimat că în lume există aproximativ 11 milioane de cazuri de lepră, dintre care aproximativ 60% sunt în Asia (cu 3,5 milioane doar în India). Primele rapoarte de rezistenţă la dapsonă au determinat utilizarea terapiei multimedicamente cu dapsonă . combinaţii de rifampină şi clofazimină în unele zone geografice. [12] "

Căutarea medicamentelor antileprotice a fost împiedicată de incapacitatea de a cultiva *M. leprae* în medii artificiale şi de lipsa animalelor de experienţă susceptibile la lepra umană. A fost raportată o metodă de izolare şi creştere *a M. leprae* în picioarele şoarecilor şi în armadillos, care a permis o gamă mult mai largă de cercetări. Sulfonele erau

introdus în tratamentul leprei după ce s-a constatat că glucosulfona de sodiu este eficientă în tuberculoza experimentală la cobai.

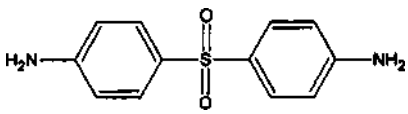
Sulfona părinte, dapsona (4,4'-sulfonildianilina), este prototipul pentru o varietate de analogi care au fost studiati pe scară largă. Patru variaţii ale acestei structuri au dat compuşi activi:

1. **Substituţie pe ambele funcţii 4- şi 4'-amino**
2. **Monosubstituţie doar pe una dintre funcţiile amino**
3. **Substituţie nucleară pe unul dintre inelele benzenoide**
4. **Înlocuirea unuia dintre inelele fenil cu un inel heterociclic**

activitatea antibacteriană şi toxicitatea sulfonelor disubstituite se datorează în principal formării in vivo a dapsonei. Hidroliza derivaţilor

disubstituiți la sulfona părinte are loc aparent ușor în mediul acid al stomacului, dar numai într-o măsură foarte limitată după administrarea parenterală. Se crede că derivații monosubstituiți și substituiți nucleari acționează ca molecule întregi.

Dapsone, USP. **Dapsona (4,4'-sulfonilbisbenzenamină. 4,4'-sulfonildianilină: p,p'-diaminodifenilsulfonc; sau DDS [Avlosulfon]) apare sub formă de pulbere cristalină, inodoră, albă, care este foarte puțin solubilă în apă şi puţin solubilă în alcool. Compusul pur este stabil la lumină, dar urmele de impurități, inclusiv apa, îl fac fotosensibil și astfel susceptibil la decolorare la lumină. Deși nicio modificare chimică nu este detectabilă după decolorare, medicamentul trebuie protejat de lumină.**



Dapsona este utilizată în tratamentul leprozei atât lepromatoase, cât și tuberculoide. Dapsona este utilizată pe scară largă pentru toate formele de lepră, adesea în combinație cu clofazimină și rifampină. Tratamentul inițial include adesea rifampicina cu dap sone. urmat doar de dapsona. De asemenea, este utilizat pentru a preveni apariția leprei multibacilare atunci când este administrat profilactic.

Dapsona este, de asemenea, medicamentul de elecție pentru dermatita herpetică și este uneori utilizat cu pirimetamina pentru tratarea malariei și cu trimetoprim pentru PCP.

Efectele secundare grave pot include anemia hemolitică, moglobinemia metanică. și efecte hepatice toxice. Efectele hemolitice pot fi pronunțate la pacienții cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază. În timpul terapiei, toți pacienții necesită hemoleucograme frecvente.

REFERINȚE

1. Atlas. RM: Microbiologie. Fundamente și aplicații. New York. Macmillan. 1984. p. 19.
2. Ehrlich. B: Brevetul Statelor Unite 986.148.
3. Christiansen. A.: J. Ain. Chcm. Soc. 42:2402. 1920.
4. Allas. RM: Microbiologie, Fundamente și Aplicații. New York. Macmillan. 1984. p. 20.
5. Fleming, M.. ct al.: Etanol. În Hardman. JG. Limbird. LE. și Gilman. AG (eds.). Baza farmacologică a terapiei a lui Goodman și Gilman. New York. McGraw-Hill. 2001,
6. Du Me/.. AG: J. Am. Farmacia. conf. univ. 28:416. 1939.
7. Gilben. G. L: Apl. Microbiol. 12:496. 1964.
8. Lipitoare. PN: J. Am. Med. conf. univ. 109:1531. 1937.
9. Miner. NA, și colab.: Am. J. Pharm. 34:376. 1977.
10. Administrația Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente: hexaclorofen și nou-născuți. Buletin. decembrie 1971.
11. Vasarencsh. A.: Arh. Dermatol. 98:183. 1968
12. Gershcnfeld. L.: Milk Food Technol. 18:233. 1955.
13. Domagk, G.: Disch. Med. Wochenschr. 61:250. 1935.
14. Trandafir. FL. și Swain. GJ: J. Chern. Soc. 442, 1956.
15. Massey. AG: Elementele grupului principal. Chichester, Anglia, Ellis Her* wood Ltd.. 1990. p. 160.
16. Garrett. E R.. și Woods, OR: J. Am. Farmacia. conf. univ. (Sei. Ed.) 42:736. 1953.
17. Rippon. JW în vizuini. W. (red.). Manual de microbiologie. Phila delphia. WB Saunders. 1973, p. 683.
18. Friedman. L.. et al.: J. invest. Dermatol. 35:3-5. I960.
19. Rippon. JW în vizuini. W. (cd.). Manual de microbiologie. Phila delphia. WB Saunders. 1973, p. 721.
20. Rippon. JW în vizuini. W. (ed.). Manual de microbiologie. Phila delphia. WB Saunders. 1973. p. 734.
21. Goldman. RC. și Klein. LL: Ann. Rep. Med. Chern. 29:155. 1994.
22. Ajello. L.: Science 123:876. 1956.
23. Ajello. L.: Mycopathologiu 17:315, 1962.
24. Rebel. G.. und Taplin, D.: Dermatophytes. Miami. University of Miami Press. 1970.
25. Rieth. H.: Arzncim. Forsch. 31:1309. 1981.
26. Polak. A. și Schöler. HJ: Chimioterapia 21:113. 1975.
27. Baginski. M.. Resat. H.. McCammon. JA: Mol. Pharmacol. 52:560. 1997.
28. Baginski. M.. Gariboldi, P., Bruni. P., Borowski, E: Biophys. Chcm 65:91. 1997.
29. Aur. W., ct al.: Antibiotics Annual 1955-1956. New York. Enciclopedia medicală. 1956.
30. Mechlinski. W. și colab.: Tetrahedron Lett. 3873. 1970.
31. Graybill. JR: Ann. Intern. Med. 124:921. 1986.
32. lanknegkt. R.. ct al.: Clin. Farmacocinetica. 23:279, 1992.
33. Hazen, E. 1... și Brown. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76:93.1951
34. Pandey. RC. Rinehart. KL: J. AntibioL 29:1035, 1976.
35. Lencelin. JM. et al.: Tetrahedron Lett. 29:2827. 1988.
36. Stniyk, A.P., Hoette, I., Orosi. G.. et al.: Antibiot. Ann. 878. 1957-1958.
37. Brik. H.. el al.: Nistatina. În Florey. K. (ed.). Profiluri analitice ale substanțelor medicamentoase, voi. 10. New York. Presa Academică. 1981, p. 513.
38. Oxford. AE și colab.: Biochcm. J. 33:240. 1939.
39. Dumbravă. JF. ct al.: J. Cheni. Soc. 3977. 1952.
40. Sloboda. RD. Van Blaricom. G., Creascy. WA, și colab.: Biochcm Biophys. Res. comun. 105:882. 1982.
41. StUtz. A. şi Pctranyi. G.: J. Med. Chern. 27:1539. 1984.
42. Ryder. NS: Antimicrobian. Agenti Chemothcr. 27:252. 1985.
43. Pctranyi, G., și colab.: Science 224:1239. 1984.
44. Gupta. MP. și colab.: J. Vet. Med. Mycol. 29:45. 1991.
45. Thomas. AH: Antimicrobian. Chemothcr. 17:269. 1986.
46. Hitchcock. CA: Biochcm. Soc. Trans. 19:782, 1991.
47. Pod. A., ct al.: Arh. Intern. Med. 144:2150, 1984.
48. Vandcn Bosschc. H.: Drug Dev. Res. 8:287, 1986.
49. Rottscin. DM. Kertesz, DJ. Walker. TU. şi Swinney. D J.: J. Med. Chern. 35:2818. 1992.
50. Dickinson. RP, și colab.: Med. Chern. Lett. 6:2031, 1996.
51. DeBono. M.. ct al.: J. Med. Chcm. 38:3271. 1995.
52. Schwartz. R. E, Masurekar, PS. și White, RF: Clin. Dernutol 7:375, 1993.
53. Bulkovec. JM: Anul. Rep. Med. Chern. 33:175. 1998.
54. Jao, E.: Tetrahedron Lett. 37:5661, 1996.
55. Nagicc. MM. Nagiec. EE și colab.: J. Biol. Chern. 272:9809,1997
56. Shen, L L. Mitscher. LA. Sharma, PN. ct al.: Biochemistry 28 3886, 1989.
57. Sreedharan. S. și colab.: J. Bacterio!. 172:7260, 1990.
58. Yoshida, H.. ct al.: Antimicrob. Agenti Chemothcr. 35:1647.1991
59. Yoshida, H., ct al.: Antimicrob. Agenti Chemothcr. 34:1273. 1990
60. Bazilc. S.. el al.: Antimicrob. Agenti Chemothcr. 36:2622. 1992.
61. Domagaln. JM: J. Antimicrob. Chemother. 33:685. 1994.
62. Ross, DL. și Riley. CM: J. Pharm. Biomed. Anal. 12:1325. 1994.

^ Ixe. D S. ct al.: J. Phann. Biomed. Anal. 12:157. 1994.
' • Mimha. L A. ct al.: J. Med. Chcm. 30:2281 1987.
'■' Bloom. BR. şi Murray. CJI.: Science 257:1055. 1992.
Juxtet. F, G.. şi Collins, P B.: J. Gen. Microbiol. 63:41. 1970.
'n. Quemard. A, Lacme.C. und LanPelle. G.: Antimicrobian. Agenti Che- m-ther 35:10.15. 1991.
t* ^iwlt J., und Thum. SH: Am. Pr. Rcspir. Dis. 100:25. 1969 li'hn^iii, K.. şi Schultz, PG: J. Am. Chern. Soc. 116:7425. 1994.
'•' Zhang. V . ct al. Nature 358:591. 1992.
'1 Nu. A., ci al.. Science 267:1638, 1995.
> ' Bincqec. A., colab.: Science 263:227. 1994.
'• IlHenbaum.HG.şi Riegelman. S.: J. Pharm. Set. 63:1191. 1974.
'• Htifav, L B. Flory. MA şi Lindholm-Levy. PJ: Antimicrobian. Agentii Chcmama. 33:1252. 1989.
> ' Rinehart. K. L: As. Chcm. Res. 5:57, 1972.
> Hartman. GR. şi alţii: Angcw. Chern. Ini. Ed. Engl. 24:1009, 1985. ~ fauE.»ndMa».B.-Proc. Nall. Acad. Sunteţi SUA 66:677. 1970.
> Wett«. W.: Rev. Infect. Hi. 5S:4O7. 1983.
tull(».GG.undRadaelli. P.: Rifampin. In Florey. K. (cd.). Analytical MIcscl Drag Substances. New York. Academic Press. 1976.
Rece. FA, şi colab.: J. Am. Chein. Soc. 77:2344. 1955.
'Eu HiMv.p H . şi colab.: J. Am. Chcm. Soc. 77:2345. 1955.
ᵛ; Vară. CH. şi alţii: J. Ain. Chcm. Soc. 77:2346. 1955.
vm 1. el al.: Expenenlio 13:291. 1957.
K-' Nculuus FC. şi Lynch. JL: Biochemistry 3:471. 1964.
• ⁱhdo.R, R_: Biochcm. Pharmacol. 24:1153. 1975.
• 'Tu . I: B.. Pictură. GE şi Higgens. CE: Indian» Acad. Şase. ^.IU, I960.
• Bpvlt. BW ct al.: Nature 231:301, 1971.
• • Nemoto. S. et JI. J. Antibioc. 30:955. 1977
• < Genunchi. R. C„ el al.: Biochem. Pharmacol. 27:2089. 1978.
• ■ Metcalf. B W., şi colab.: J. Am Chcm. Soc. 100:2551. 1978. Pnchani. RK. Nature 228:684, 1970.
C. Fncdnun. PA şi Plutzer. De exemplu: Biochim. Biophys. Acta 544:605.
Fu-Miitoccia, L.. şi Cioli. D.: Am. J. Trop. Med Hyg. 34:112. iW.
4 BMILR %..et al.: Antimicrob. Agentii Chcmama. 15:361. 1979.
⁴lampăMl. WC: Science 221:823, 1983.
MtavSJionbcrg, G., colab.: J. Am. Chern. Soc. 103:4216. 1981.
• Spnngcr JP,d al.: J. Am. Chcm. S<K. 103:4221. 1981.
• A.m. MA, cl al.: Lancet 2:171, 1982.
• *i.* propriu. M. şi Maibach. HI: N. Engl. J. Med. 298:496. 1978.
• j Ikwd.G.: Dtsch. Med. Wochenschr. 61:250, 1935.
Eu Ihumlcr. F ■ În căutarea glonţului magic. Umdon. Thames şi Hudson. I9b5.
11 Vund.N.: Sulfonamide si sulfone. În Wolff, ME a condus.). Burger's Medicinal Chemistry, voi. 2. a 5-a ed. New York. Wilcy-Interscicnce. W Cap 33.
" FwMct JZ Haut. Godilcehiskr. 45:459. 1933.
ii Ttcfwel. J. ct al.: CR Seances Soc. Biol. 120:756. 1935.
/ fulh. AT: Lancet 1:194. 1937.
¹ ᵣNiitlte). Ell.: Sulfonamidele şi compuşii aliaţi. ACS Mo* r«r Ser. Washington. DC. Societatea Americană de Chimie. 1948.
I ¹' MlOotuld. eu... şi Karanijan. P.: Formular 31:470. 1996.
i 'I PenW A.: Agenţi antimicrobieni: Sulfonamide, trimetoprim-sulfur-rilwwule. chinolone şi agenţi pentru infecţia tractului nenar. În Olnun. AG. et al. (eds.). Bazele farmacologice ale Tlierapcu-to. al 9-lea cd New York. Macmillan. 1996.
109. Jawctz. E: Principiile acţiunii medicamentelor antimicrobiene. În Kalzung. B. G (cd. I. Farmacologie de bază şi clinică. Ed. a 6-a. Norwalk. CT. Apple ton & Lange. 1995.
110. Med. Lett. 30:33. 1988.
111. Buletinul FDA pentru medicamente. Departamentul de Sănătate al SUA. Educaţie şi bunăstare . Administraţia pentru Alimente şi Medicamente. febr.. J980.
112. Med. Lett. 29:53. 1987.
113. Fujitu. T. şi Hansch. C.: J. Med. Chern. 10:991. 1967.
114. Vrcc. TB. ct al.: Clin. Pliurmacokincl. 4:310. 1979.
115. Hansen. I.: Antibiot. Chcmmama. 25:217. 1978.
116. Gleckman. R.. el ul.: Am. J. Hosp. Farmacia. 36:893. 1979.
117. Bushby. SR. şi Hituhings. GH: Br. J. Pharmacol. Chcmmama. 33:72. 1968.
118. Wormser. GP şi Deutsch. GT. Ann. Intern. Med. 91:420. 1979.
119. Palminteri. R. şi Sussellu. D.: Chimioterapia 25:181. 1979.
120. Harvey. RJ: J. Antimicrob. Chemothcr. 4:315. 1978.
121. Lehen» din Burchall. JJ. Apoi. R.. şi Poe. M.: Science 197: 1300-1301. 1977.
122. Werlin, SL şi Grand. RJ: J. Pediatr. 92:450. 1978.
123. Fox, Cl.. şi Ross, HM: Pwc. Soc. Exp. Biol. Med. 50:142. 1942.
124. Yamazaki. M.. el al.: Chein. Farmacia. Taur. (Tokio) 18:702. 1970.
125. Clopot. P H.. şi Roblin, RO: J Am. Chcm. Soc. 64:2905. 1942.
126. Cowles. PB: Yale J. Biol. Med. 14:599. 1942.
127. Brueckner. AH: J. Biol. Med. 15:813. 1943.
128. Shepard, CC: N. Engl. J. Med. 307:1640. 1982.

LECTURĂ SELECTATĂ

Floare. BR (ed.): Tuberculoză. Washington. IX*. Societatea Americană pentru Microbiologie Press. 1994.
(*hu. DT, and Fernandes. PB: Recent developments in the ticld of quinolone antibacterial agents. In Testa. B. (ed.). Advances in Drug Research, vol. 21. New York. Academic Press. 199].
Como. JA şi Dismukes. WE: Azoli orali ca chimioterapie antifungică sistemică, N. Engl. J. Med. 330:263. 1994.
Despommicr. DD. si KarapclouJ. W.: Cicluri de viaţă parazitare. New York, Springer-Verlag. 1987.
Aurar. RS. şi Heyncman. D. (eds.): Tropical Medicine and Parasitology. New York. Appleton şi Lange. 1989.
Hastings. RC şi Franzblaii. SG: Chimioterapia leprei. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 28:231. 1988.
Dogar. DC. şi Wolfson, JS (eds.): Quinolone Antimicrobial Agents, a 2-a ed. Washington. DC. Societatea Americană pentru Microbiologie Press. 1993.
Houston. S.. şi Funning. A.: Tratamentul actual şi potenţial al tuberculozei . Droguri 48.689. 1994.
Jernigan, JA şi Pearson. RD: Agenţi antiparazitari. În Mandell GL, Bennett JE. Dolin R. (eds.). Principiile şi practica bolilor infecţioase . vol. al 1-4-lea cd. New York. Churchill-Livingstone. 1995.
Kreier. JB. şi Baker, JR (eds.): Parazitic Protozoa. al 2-lea cd. Soare Diego. Presa Academică. 1991.
Stuf. S.: Amebiasis: o actualizare. Clin. Infect Dis. 14:385. 1992.
Singh, S. K- şi Sherma. S.: Sluius actual al cercetării medicale în boala helminţilor Med. Res. Apoc. 11:581. 1991.
Wang. CC: Mecanisme moleculare şi abordări de tip tapeutie pentru tratamentul tripanosomiazei africane. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35:93. 1995.
Yamaguchi. H., Kobazaski. G. S„ şi Yukuhashi. H. (eds.): Recent Ad vances in Antifungal Chemotherapy. New York. Marcel Dekker. 1992.

CAPITOLUL 9

Antimalaricele

JOAN H. BLOC

Malaria, una dintre cele mai răspândite boli, este cauzată de un parazit [Plasmodium] . Numele său este derivat din *nuila* aria *(* aer prost) și a fost numită ague, febră intermitentă, febră de mlaștină și [febră] . Secolul al XVII-lea. În timp ce malaria este o boală străveche, apariția ei pare să coincidă cu apariția agriculturii în urmă cu aproximativ 20.000 de ani. Defrișarea terenului a oferit zone pentru iazuri care conțin apă *nemișcată* , care se află în iazuri și containere pentru a găzdui rezervele de oameni parazit și ■'hrană" pentru țânțarii care se reproduc în iazuri. [1, 6]

Dovada că țânțarul *Anopheles* este purtător al protozoarelor cauzatoare a fost obținută de dr. Ronald Ross, care a fost recunoscut în 1902 cu Premiul Nobel pentru Medicină. Într-un scenariu oarecum asemănător cu cel în care era necesară dovada definitivă că febra galbenă a fost transmisă de țânțarul *Aedes aegypii* . Dr. Ross a susținut cu tărie că malaria a fost transmisă de un vector insectă și, în cele din urmă, a - demonstrat că parazitul a fost transportat în stomac și în glandele sali varie ale țânțarului *Anopheles* . Această ultimă descoperire a fost importantă, deoarece a ajutat la rezolvarea disputei dacă malaria a fost răspândită prin mușcătura țânțarului sau prin apă potabilă care conținea ouă și larve de țânțar. [7]

Deoarece malaria a fost eliminată din America de Nord, aceasta devine o problemă potențială doar atunci când cetățenii acestui continent călătoresc într-o zonă în care malaria este endemică. Cu călătoriile internaționale atât de comune. Americanii primesc rețete pentru a lua un medicament antimalaric în mod profilactic atunci când călătoresc . și trăind în. zone în care malaria este endemică. [6] Frecvent. Cetățenii americani care se îndreaptă în Statele Unite din zonele în care malaria este endemică, iar cetățenii acelor țări care vin în Statele Unite au malarie și au nevoie de medicamente antimalarice. În 2002. în Virginia au fost raportate două cazuri de malarie. Niciunul dintre pacienți nu a avut niciunul dintre factorii de risc . inclusiv călătorii internaționale, transfuzii de sânge, transplant de organe sau partajarea acelor. Ambii locuiau în aceeași zonă geografică generală. Examinarea iazurilor din zonă a găsit țânțari *Anopheles* care inițial au fost testați pozitiv pentru unul dintre paraziții malariei. *Plasmodium vivas* (vezi mai jos). Ipoteza a fost că țânțarii infectați au intrat în Statele Unite prin Aeroportul Internațional Dulles sau porturile maritime din Virginia, posibil în marfă. Sondajele efectuate în facilitățile medicale din jur nu au arătat niciun caz recent de călători internaționali care au avut malarie. Testarea ulterioară a degetelor de țânțari. folosind metode mai precise, a contestat constatarea inițială că țânțarii din iazurile care au fost testate purtau *Plasmo dium* spp. Această tărie este încă în litigiu.

2R2

Malaria, care infectează câteva sute de milioane de oameni în fiecare an, ducând la câteva milioane de decese anual, este; boală complexă de tratat. Agentul cauzal este un grup de protozoare parazite din genul *Plasmoilium* transmise de femela țânțar *Anopheles* . Impactul malariei asupra speciei umane continuă să fie devastator. Impactul bolilor precum variola, ciuma, febra galbenă și poliomielita asupra istoriei umane este fascinant, dar. din fericire, este în mare parte istoric. Ultimele trei boli reapar, dar craca sunt izolate. Ciuma este tratată eficient cu antibiotice și există vaccinuri pentru febra galbenă și poliomielita.

Publicul este conștient de sindromul imunodeficienței dobândite - (SIDA), deoarece este o boală care „călătorește" prin purtători umani și a infectat și ucis oameni importanți care sunt cetățeni în țările dezvoltate economic. Cu toate acestea, comparați cifrele din 2001 pentru SIDA și malaria . După aproximativ 20 de ani. 40 de milioane de oameni au fost infectați cu vița de vie pentru imunodeficiența umană (HIV), dintre care 5 milioane au fost infectați și 3 milioane au fost infectați în 2001. Pentru America de Nord. 940.000 s-au infectat în ultimii 20 de ani, dintre care 45.000 au fost infectați, iar 20.000 au murit în 2001. În schimb, aproximativ 10 din populația lumii are malarie (300 până la 500 de milioane de l. Dintre aceștia, aproximativ 1 milion vor muri în jur de 50 de copii în fiecare an, deși 50 de copii vor muri anual. de malm, anual în Statele Unite, și aproape toate acestea: de la călătorii care sosesc din zone în care malaria este endemică.

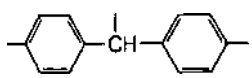
Există trei modalități potențiale de a controla malaria: eliminarea vectorului, terapia medicamentoasă și vaccinarea. Elimin» al vectorului în prezent este cel mai simplu și mai rentabil« tivc. Terapia medicamentoasă are aceleași provocări ca și dezvoltarea antibioticelor (cg. rezistența la medicament). Thrwl medicamente antimalarice, deși sunt eficiente împotriva anumitor specii, au, de asemenea, reacții adverse semnificative, iar rezistența este în creștere. Până acum. nici un vaccin nu a fost dezvoltat listă eficient in vivo. Parazitul malariei provoacă un răspuns imnui, evidențiat de faptul că copiii expuși la util sunt mai predispuși să moară decât adulții care suferă de atacuri. Un răspuns al celulelor T care include atât celulele T CD8 [+] ale CW , producția de interferon gamma, cât și inducția Mr oxid sintazei este o dovadă adăugată că sistemul imunitar I»B detectează parazitul și răspunde: - în mod ordonat* Un vaccin ideal ar trebui, cel puțin, carne de vită:. tivc atât împotriva *P. falciparum* cât și *împotriva P. vivax.* thetwospw responsabil pentru 90% din cazurile de malarie.

Țânțarul *Anopheles* s-a adaptat foarte bine la habitate. După cum s-a subliniat mai sus, are nevoie de multă apă platâ pentru ouăle sale, așteptați ca acestea să clocească și apoi lăsați lm-

»kith se hrănește cu organisme microscopice în apă plată, matur. Apa plată tranzitorie este ideală, deoarece probabil nu va conține [rotori care s-ar hrăni cu ouă și larve. În general, țânțarii au nevoie de 1 până la 2 săptămâni pentru a se transforma în insecte mature. Ihu De obicei este suficient timp înainte ca prădătorii să înceapă să iasă în apă plată.

În prezent, există două moduri de a controla purtătorul de țânțari. Una este aceea de a preveni contactul dintre oameni și IKİ. Deoarece țânțarul *Anopheles* este un hrănitor nocturn. Este mai ușor de controlat decât țânțarul *Aedes aegypti* , „kich este un hrănitor de zi și poartă dengue și febră galbenă, căptușind paravane la ferestre și folosirea plaselor de țânțari în tai“ sunt foarte eficiente.

În al doilea rând, eliminarea țânțarului *Anopheles* , de obicei aplicarea de insecticid și distrugerea zonelor de reproducere a acestuia, este cea mai eficientă modalitate de a elimina (spre deosebire de controlul malariei). Zonele care au avut succes la eliminarea țânțarilor infectați includ America de Nord. Europa și Rusia. Pentru a face acest lucru, femela adultă trebuie ucisă, drenată și adăpată. insecticide a fost DDT Dr. Paul Muller re- triirJ 1948 Premiul Nobel pentru medicină pentru că DDT-ul ucide țânțarul *Anopheles* este de lungă durată și, din nefericire, se acumulează în ®iraimcnl, deși este de lungă durată, este benefică pentru insecte. Într-adevăr, utilizarea DDT-ului a fost interzisă în țările dezvoltate din punct de vedere *economic* . *(b)* finanțarea și iiunilarea infrastructurii pentru eliminarea zonelor de reproducere; și 11 oferă facilități medicale, personal și medicamente pentru a-și trata sirenele.



DDT

Sew medicamente antimalarice trebuie dezvoltate în mod constant, bc- LH ilk' prolozoa dezvolta rezistență printr-o varietate de mecanisme Văd discuții despre mecanisme cu diferite Inigo, și există o mare varietate de reacții adverse. Combinația dintre costul medicamentelor și efectele adverse ale acestora poate face dificilă respectarea pacientului. Patru specii diferite de prolozoare provoacă malarie și, din păcate, niciun medicament antimalaric nu este eficient împotriva tuturor celor patru specii, este o nevoie extraordinară de agenți antimalarici eficienți.

STIMULAREA ANTIMALARIENEI CERCETARE PRIN RĂZBOI

Din 1941 până în 1946 (Al Doilea Război Mondial), mai mult de 15.000 de subae au fost sintetizate și analizate ca posibile fieruri antimalar- .1 de către Statele Unite, Australia și Marea Britanie. Activitatea a crescut din nou în timpul războiului din Vietnam. în special
din cauza problemei crescânde a rezistenței la antimalaricele utilizate în mod obișnuit. În deceniul 1968 până în 1978. peste 250.000 de compuși au fost investigați ca parte a unui program de cercetare al Armatei SUA. [1] " Finanțarea Departamentului de Apărare a acestei cercetări a continuat.

Pe lângă intervenția umană, există dovezi pentru cel puțin cinci mutații la specia umană care oferă protecție împotriva malariei. Acestea predomină în populațiile care au trăit și continuă să trăiască istoric în zone endemice cu malarie. Cele cinci mutații sunt boala falciformă (fosta anemie cu celule secera), deficitul de glucosc-6-fosfat de hidrogenază, hemoglobina C, diverse talasemii . și creșterea producției de oxid nitric (NO). Secera poate fi fatală la homozigoți. Hctcrozigoții sunt de obicei asimptomatici și prezintă ° scădere cu 90% a șanselor de a muri din cauza *P. falciparum."* Homozigoții cu hemoglobin C sunt de obicei asimptomatici . icter atunci când pacientul ia anumite medicamente sau este expus la unele infecții virale. În mod ironic, unele dintre medicamentele antimalarice trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu deficiență eritrocitară de glucoză-6-fosfatc dehidrogen pentru a minimiza riscul de anemie hemolitică. eritrocitul Semnificația talasemiei variază în funcție de tipul de anemie și dacă pacientul este homozigot sau heterozigot.

Cea mai recentă dintre mutațiile identificate este capacitatea anumitor populații de a-și crește producția de NO. Locul se află în regiunea promotoare a genei pentru oxid nitric sintetaza 2. care generează NO din arginină și implică o mutație care schimbă un reziduu de citozină în timină. Rezultatul este niveluri mai mari de NO circulant. Nu se știe cum creșterea NO oferă această protecție, deoarece pare să nu existe nicio diferență semnificativă între nivelurile sanguine ale parazitului la indivizii cu mutație și cei cu NO sintaza „normală”. Protecția poate fi de la complicațiile observate cu malarie, care dau timp sistemului imunitar al pacientului să răspundă la parazit. [1 ']

Malarie

Malaria este cauzată de patru specii de protozoare cu o singură celulă din genul *Plasmodium* :

- *P. falciparum:* Se estimează că această specie cauzează aproximativ 50% din totalul malariei. Il cauzează cea mai gravă formă și cea mai debilitantă formă a bolii, pentru că pacienții plătesc! bolnav între atacuri acute. Unul dintre motivele pentru care lasă pacientul atât de slab este faptul că infectează până la 65% din eritrocitele pacientului.
- *P. vivas:* Această specie este a doua cea mai comună specie, - reprezentând aproximativ 40% din toate cazurile de malarie. Poate fi foarte cronică, deoarece poate reinfecta celulele hepatice.
- *P. malariae:* Deși cauzează doar 10% din toate cazurile de malarie, recăderile sunt foarte frecvente.
- *P. ovale:* Această specie este cea mai puțin răspândită.

Figura 9-1 subliniază etapele parazitului după ce acesta este injectat în victimă și indică unde ar putea fi eficientă terapia medicamentoasă. Țânțarul stochează forma sporozoită a protozoarelor în glandele sale salivare. La mușcarea pacientului , sporozoiții sunt injectați în sângele pacientului.

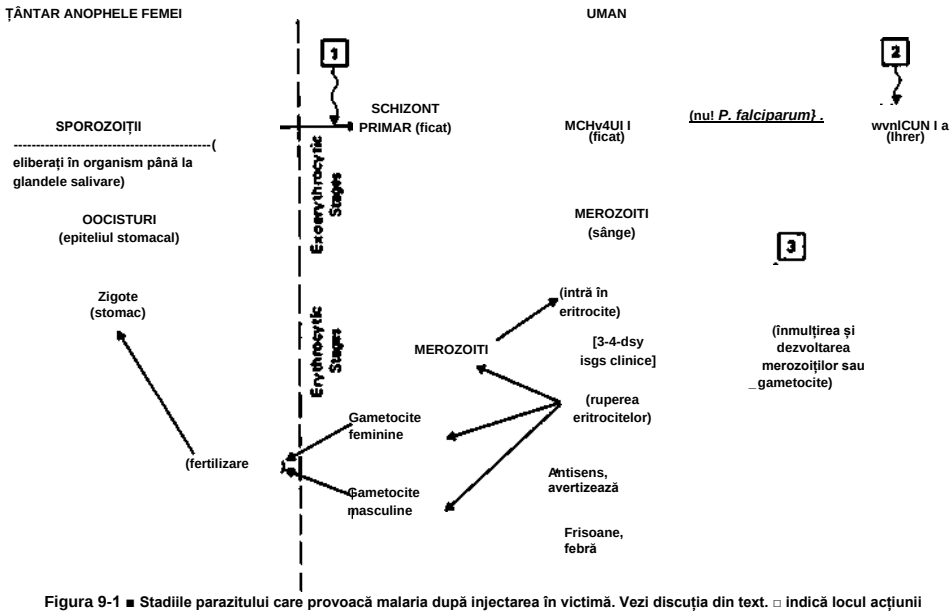


Figura 9-1 ■ Stadiile parazitului care provoacă malaria după injectarea în victimă. Vezi discuția din text. □ indică locul acțiunii medicamentului antimalaric la om.

În mod ideal, acesta ar fi un loc bun pentru intervenție, înainte ca parazitul să poată infecta ficatul sau eritrocitul. În cazul terapiei medicamentoase. persoanele care trăiesc în zone endemice cu malarie ar trebui să ia medicamentul în mod constant. Deși acest lucru ar fi fezabil pentru persoanele care locuiesc temporar în aceste zone, nu este practic pentru rezidenți. Nu este posibil ca medicamentele antimalare să fie formulate în forme de dozare depozit implantate, dar acestea sunt costisitoare și necesită adesea personal medical calificat pentru a implanta medicamentul.

Un vaccin ar fi o modalitate excelentă de a intercepta sporozoiții nou injectați. Acest lucru ar fi analog cu indivizii care au fost imunizați împotriva oreionului, iar sistemul lor imunitar interceptează virusul înainte ca acesta să intre în celulele țintă. Din păcate, cu toate eforturile depuse pentru a dezvolta un vaccin, nu a fost dezvoltat niciun vaccin eficient pentru oameni.

În câteva minute după ce au fost injectați în sângele pacientului, sporozoiții încep să pătrundă în hepatocite, unde devin schizoți primari și apoi merozoiți. În acest moment, nu există simptome. În funcție de specia *Plasmodium* , merozoiții fie rup hepatocitele infectate și intră în circulația sistemică, fie infectează alte celule hepatice. Ultimul proces se vede cu *P. vivas, P. malariae.* și *P. ovale,* dar nu și *P. falciparum.* si produce schizonti secundari.

Această infecție secundară a ficatului poate fi foarte dăunătoare și este unul dintre locurile pentru o posibilă intervenție medicamentoasă. Uciderea schizoților secundari ar realiza două lucruri: protejarea ficatului de alte leziuni și eliminarea unui rezervor de schizoți care se pot transforma în merozoiți și pot intra în circulația sistemică. Pe măsură ce protozoul se schimbă de la sporo zoit la schizont la merozoiți. caracterul său imunologic
schimbari. Determinarea genomului *Plasmodium* a arătat că fiecare formă a parazitului produce un set diferit de proteine. În același timp, odată ce merozoiții au părăsit hepatocitul și arc în circulația sistemică, ei sunt susceptibili de a fi atacați de sistemul imunitar al pacientului cu condiția ca acesta să fi „învățat" să recunoască parazitul. Acolo deci. un alt loc pentru dezvoltarea vaccinului este stadiul merozoilc. În funcție de specia *Plasmodium* , un vaccin cu merozoilc poate oferi sau nu multă protecție ficatului, dar ar putea reduce infecția ulterioară a eritrocitelor.

Merozoiții din circulația sistemică infectează acum eritrocitele pacientului, unde locuiesc timp de 3 până la 4 zile reproducându-se. Etapa de reproducere în eritrocit poate produce fie mai mulți merozoiți, fie o altă formă, numită *gametocite.* Acestea au proprietăți imunologice diferite față de celelalte forme. Oricum. merozoiții sau gametocitele nou formați - izbucnesc din eritrocitele infectate. Noile merozoite infectează eritrocite suplimentare și continuă ciclul de reproducere, izbucnind din eritrocite și infectând mai multe eritrocite. Resturile din citele eritematoase distruse sunt una dintre cauzele febrei severe și frisoanelor. De asemenea, sistemul imunitar al pacientului va răspunde cu expunerea anulată la parazit, iar acest lucru va contribui la disconfortul pacientului.

Există patru locuri posibile (Fig. 9-1) pentru terapia medicamentoasă în această etapă a bolii:

1. **Omorâți sporozoiții injectați de țânțar și/sau împiedicați sporozoiții I să intre în ficat.**
2. **Omorâți schizoții care locuiesc în hepatocite și/sau împiedicați apoi eu să devin merozoiți.**
3. **Omorâți merozoiții din sânge și/sau împiedicați-i să intre coada în gametocite.**

> Ucide gametocitele înainte ca acestea să intre în țânțar și să se transforme în zigoți. Unii au susținut că accentul la acest •UK ar trebui să fie pe gametocitele masculine. Acest lucru ar bloca jocul laiule tout les de la muling.

Com eriunea nierozoiților are ca rezultat iznetocite masculine și feminine. După ce țânțar, se „împerechează", pro- kmg zigoli în stomacul țânțarului. Aceștia din urmă rezidă în oochisturile endoteliului stomacului țânțarului. În cele din urmă, migrează **sub formă de sporozoiți în glanda salivară a țânțarului, „aici ciclul începe din nou , atunci când ciclul** uman începe din nou. **rezervoare sau vectori pentru Hie parizit: țânțarul care infectează oamenii și oamenii** care **infectează țânțarii Au existat câteva încercări de**

a dezvolta agenți profilactici care ar fi în sângele ingerați de țânțar.

Genomul *Plasmodium*

Pe măsură ce descifrarea genomului uman poate duce la noi itripici. elucidarea genomului (genomica) agenților patogeni din proteinele produse de genele lor (proteomica) poate genera piste pentru țintirea de noi entități terapeutice. Genomul *P.falcipem* constă din 30 de milioane de perechi de baze și 5.000 de gene :> MW. Este aproape 80% adenină (A)-timinc (T), ceea ce face dificilă măsurarea perechilor de baze pe cromozomii IT ai parazitului. [14] - [15] (În contrast, genomul uman este tu! 59'i AT.) Conținutul ridicat de AT a făcut ca genomul *Plasmă* .. .m să fie dificil de secvențial deoarece *(a)* a fost mai dificil să se taie firele de ADN cromozomial în segmente Ji'tnwt mai mici, care fac mai ușor de secvențial nucleo-și apoi reasamblarea lor în nucleo-și apoi *cromozomi* . software-ul computerului ar eșua și a trebuit modificat. [16] Există cel puțin două scopuri în decodificarea .vinului parazitului. Una este de a găsi o proteină care este unică pentru *Plasmaimspp* . astfel încât un medicament este selectiv toxic pentru protozoar. V «ii în discuția despre medicamentele anlimalariale, toate au reacții adverse •icnificative. Un al doilea obiectiv este de a înțelege modificările care duc la rezistența la tracțiune. Unul dintre motivele Vin pentru creșterea malariei de la sfârșitul anilor 1990 • dezvoltarea rezistenței la clorochină, un medicament antimalaric: a fost utilizat pe scară largă împotriva *P. falciparum.* Această rezistență este acuzată de creșterea ratei mortalității în Africa -J IIK reapariția malariei.

Vacdnes malaria

noi la începutul anilor 1980. a existat un efort uriaș la nivel mondial pentru a proiecta vaccinuri împotriva malariei, bazate în mare parte pe proteinele din fața celulelor sporozoiților, meroz.oites. sau schiz- •h. [1] ' [1] Utilizarea tehnicilor de ADN recombinant pentru a determina structura acestor prate și pentru a dirija sinteza lor a fost fundamentul majorității acestor studii. Cea mai mare parte a muncii vaccinului silupnienlal cu malarie s-a concentrat pe - *'daparum,* deoarece este cauza principală a malariei în întreaga lume.

Trei linii principale de cercetare includ

- Dezvoltarea de vaccinuri sporozoite-merozoite pentru a bloca stadiile eliniale ale bolii
- Dezvoltarea vaccinurilor cu sporozoiți pentru a opri infecția și .[vânzarea bolii Ilie
    - Dezvoltarea de vaccinuri care inactivează sau blochează - etapele abolice specifice ale parazitului după infectarea oamenilor

Un mic studiu pe teren cu sporozoiți iradiați *de P. falciparum* a produs o protecție de 90% timp de 10 luni. Pe lângă faptul că plasmodiile trec prin modificări antigenice, situsul para este foarte polimorf. Există o îngrijorare reală că un vaccin care nu a inclus un spectru *de variante de Plasmodium* ar putea provoca dezvoltarea de paraziți cu o virulență și mai mare.

Polimorfismul în sistemul antigenului leucocitar uman (HLA) poate fi, de asemenea, un obstacol în calea producerii unui vaccin eficient. Un model potențial pentru această problemă este observația că celulele T, inclusiv limfocitele T citotoxice, la pacienții cu HLA-B35 nu răspund la anumite tulpini ale parazitului. Se pare că combinația anumitor proteine produse de tulpinile *de Plasmodium* cu HLA-B35 previne un răspuns normal al celulelor T. Cu alte cuvinte, sistemul imunitar al acestor pacienți va răspunde la unele tulpini *de Plasmodium* și nu la altele. Implicația este că un vaccin eficient va trebui să fie foarte polivalent.

Faptul că un vaccin eficient, chiar și unul care răspunde doar la anumite tulpini *de Plasmodium* , nu a fost dezvoltat a fost nedumerit, deoarece sistemul imunitar uman se adaptează cu celulele B producătoare de imunoglohulină și celulele T care răspund la antigenul procesat. Răspunde și partea înnăscută a sistemului imunitar. Cu alte cuvinte, sistemul imunitar uman răspunde la diferitele forme ale parazitului *Plasmodium* la fel cum se întâmplă cu alți paraziți. S-a sugerat că la fel cum genul *Plasmodium* s-a adaptat la oameni, oamenii s-au adaptat la parazit. Cele cinci mutații umane menționate mai sus sunt un exemplu. Pot fi și altele.

Nutriția adecvată este importantă pentru a supraviețui unui atac de malarie. Pacientul trebuie să înlocuiască eritrocitele distruse și. in functie de specia de *Plasmodium,* hepatocite. Acest lucru necesită calorii dintr-o dietă de înaltă calitate, care oferă nutrienți esențiali, inclusiv aminoacizi, lipide și urme de minerale . Severitatea malariei este cea mai mare în zonele lumii cu nutriție neîntreruptă. igienizare precară, lipsa infrastructurii pentru a elimina zonele de reproducere a țânțarilor și lipsa tărâmurilor pentru tratarea bolnavilor. Raportul Organizației Mondiale a Sănătății din *2002* a punctat țările pe baza stilului lor de viață și a disponibilității resurselor. Mâncarea adecvată este una dintre aceste resurse. [53] Cu alte cuvinte, la fel cum patologia malariei este complexă, la fel este și controlul și tratamentul iL.

TERAPIA MEDICAMENTE

Medicamentele antimalarice (vezi Tabelul 9-1 de la paginile 296-297) sunt exemple bune de agenți antiinfecțioși cu toxicitate selectivă slabă. Comparați-le cu antibioticele (Capitolul 10). Tetraciclinele, cloramfenicolul și aminoglicozidele acționează împotriva ribozomilor bacterieni, dar nu a celor de la mamifere. Penicilinele și ciclosporinele inhibă legarea peretelui celular bacterian. iar mamiferele au membrane celulare, nu pereți celulari. Fluorochinolonele inhibă gyrasc bacterian. nu mam topoizomerazele maliene. Biochimia *Plasmodium* spp. este similar cu cel al mamiferelor, ceea ce face dificilă proiectarea medicamentelor care să nu afecteze negativ pacientul. Într -adevăr. unele au indicații dincolo de tratarea și prevenirea malariei.

ALCALOIZII CINCHONA

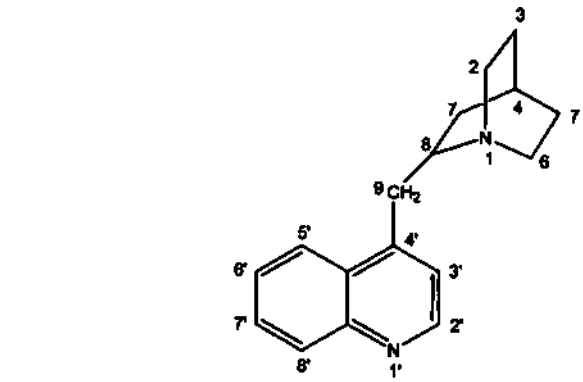
Arborele de china produce patru alcaloizi care au fost, până de curând, moleculele prototipice pe care se bazau majoritatea medicamentelor antimalarie. Aceşti alcaloizi (Fig. 9-2) sunt perechea enantiomerică chinină şi chinidină şi analogii lor desmeth oxi, chinonidina (pentru chinină) şi chinonină (pentru chinidină). (Din păcate, nomenclatura pentru cele două serii de alcaloizi este inconsecventă.) Sistemul lor de numerotare se bazează pe rubanc. Stereochimia diferă la poziţiile 8 şi 9, chinina şi chinonidina fiind *SR* şi quini dine (cinchonina) fiind *RS* Din punct de vedere istoric, chinina a fost principalul tratament pentru malarie până la apariţia celui de-al Doilea Război Mondial. când lupta în zonele în care malaria era endemică a dus la căutarea unor agenţi mai eficienţi.

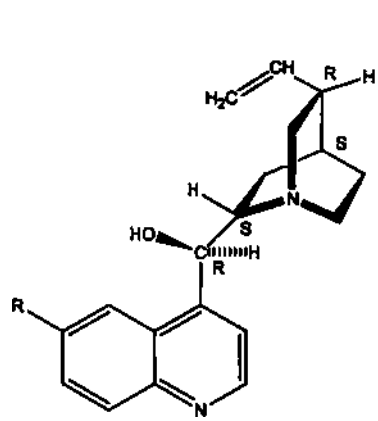
Chinină şi Chinidină. Chinina a fost folosită pentru „febre" în America de Sud încă din anii 1600. Alca -loizii puri chinina şi quinina au fost izolate în 1820. Stereoizomerul, chinidina, este un antimalaric mai puternic, dar

de asemenea, este mai toxic (mai puţin toxic selectiv). Chinina este letală pentru toţi schizoţii *Plasmodium* (locul 2 din Fig. 9-1) şi gametocitele (locul 4) de la *P. vivax* şi *P. malariae* , dar nu şi pentru *P. falciparum.* Astăzi, spectrul de activitate al chininei este considerat prea îngust pentru utilizare profilactică. raportat la agenţii sintetici. Mecanismul de acţiune este discutat la „Clorochina şi fosfatul de clorochină". Mecanismul de rezistenţă la chinină este puţin înţeles şi variază în funcţie de susceptibilitatea parazitului la alte medicamente antimalarice amino-chinolină. Chinina este încă indicată pentru malarie cauzată de *P. falciparum* rezistent la alţi agenţi, inclusiv clorochina. De multe ori este administrat în combinaţie cu pirimetamina şi sulfadoxină, doxiciclină sau meflochină, în funcţie de forma specifică de malarie şi de locaţia geografică.

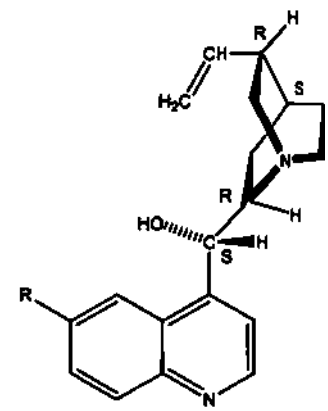
Citu-honismul este un sindrom toxic. Simptomele încep cu tinitus, dureri de cap, greaţă şi tulburări de vedere. Dacă administrarea nu este oprită, chinonismul poate continua cu implicarea tractului gastrointestinal, a sistemelor nervos şi cardiovascular şi a pielii.

Chinina este, de asemenea, indicată pentru crampe nocturne la picioare, dar





Quinine R = OCH,
Cinchonidine R = H



Quinidine R = OCH,
Cinchonine R = H

Figure 9-2 ■ Cinchona alkaloids.

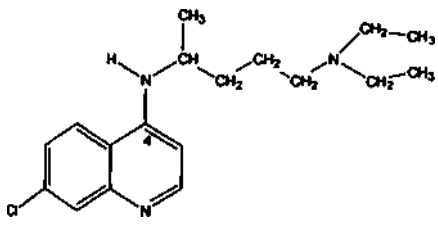
Rasiștii trebuie să-și amintească faptul că Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) a ordonat oprirea comercializării chininei în detrimentul acestei utilizări, din cauza lipsei unor studii adecvate care să-i demonstreze eficacitatea .

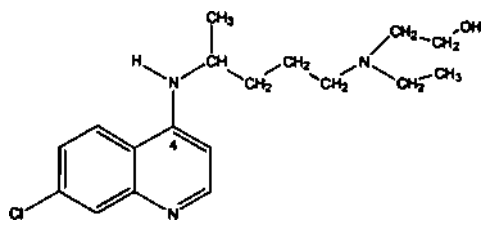
Stereoizomerul, chinidina, este schizonticid. dar indicația sa principală este aritmiile cardiace. Este un bun exemplu al importanței stereochimiei, deoarece oferă un spectru farmacologic semnificativ diferit. Chinidina a este discutată în continuare în capitolul 19.

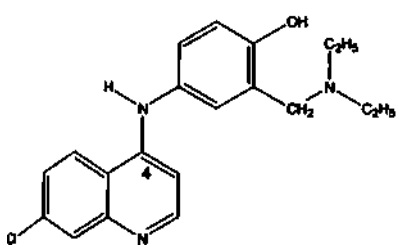
UalaoqiilMllMt

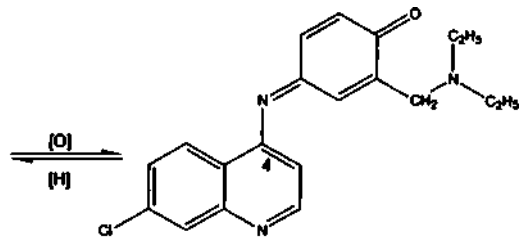
4-aminochinolinele (Fig. 9-3) sunt cele mai apropiate dintre anti-irjlnnalele care se bazează pe structura chininei. Acest grup l-a substituit în aceeași poziție 4 ca și chinina și are un carbon Aunmetric echivalent cu poziția C-9 a chininei. Doar ca și în cazul chininei, ambii izomeri sunt activi și se folosesc amestecurile racemice 4-amino-chinoline. Pentru cel mai nou medicament din această serie, meflochina, este comercializat doar izomerul *RS* . O diferență semnificativă față de alca-loizii chinona comerciali este înlocuirea 6'-metoxi pe chinină cu un substituent 7-clor pe trei dintre 4-aminochinolinci. Amodiaquina nu mai este folosită în Statele Unite, iar sontochina a intrat în nefolosire.

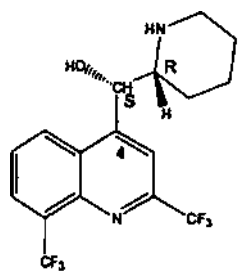
Clorochină și fosfat de clorochină. Chlor oquine (Aralen HCl) poate fi considerată structura prototipică care a succedat chininei și a intrat în uz la mijlocul anilor 1940. Sarea fosfat (Aralen Phosphate) este utilizată în forme de dozare orală (tablete), iar sarea clorhidrat este administrată parenteral. Până de curând, clorochina era











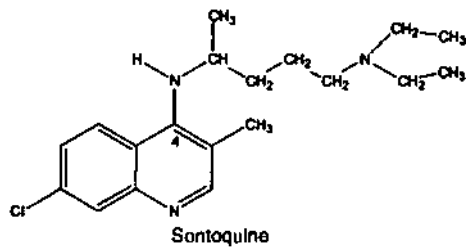


Figura 9-3 ■ 4-Aminochinoline.

principalul medicament antimalaric folosit atât pentru profilaxie, cât și pentru tratament. Rețineți că lista de indicații pentru multe dintre celelalte medicamente din acest capitol include *Plasmodium* spp. rezistență la clorochină. Este indicat pentru *P. vivax. P. malarie'. P. ovale* și tulpini sensibile de *P. falciparum.* Clorochina aparține seriei de 4-aminochinoline, dintre care sute au fost evaluate, dar doar aproximativ trei sau patru sunt încă în uz.

Chiar dacă acest medicament a fost utilizat de mulți ani, mecanismul său de acțiune nu este încă cunoscut. Locul său principal de acțiune pare să implice lizozomul eritrocitului infectat cu parazit. Tltc următoarele acțiuni au fost sugerate pe baza dovezilor experimentale. Un mecanism foarte complex se bazează pe feriprotoporfirina IX. care este eliberat de eritrocitele care conțin Ptaram/imn, acționând ca un receptor de clorochină. Combinația dintre feriprotoporfirina IX și clorochină determină liza membranei parazitului și/sau a eritrocitelor. În cele din urmă, există dovezi că clorochina poate interfera cu *Plasmodium,* capacitatea de a digera hemoglobina eritrocitară sau sinteza nucleoproteinelor parazitului. Mecanismul se bazează pe intrarea medicamentului în lizozomul eritrocitelor, care are un mediu acid, unde devine protonat. Clorochina protonată (încărcată pozitiv) este acum prinsă în lizozom, deoarece porul care iese din lizozom este, de asemenea, încărcat pozitiv. Acest lucru lasă clorochina legată de hemoglobina pacientului, împiedicând parazitul să o prelucreze în mod corespunzător."

În general, clorochina și celelalte 4-aminochinoline nu sunt eficiente împotriva paraziților exoeritrocitari. Rețineți că fiecare dintre mecanisme necesită ca parazitul să fie în interiorul eritrocitului. Prin urmare, clorochina nu previne recidivele malariei *P. vivax* sau *P. ovale* . Medicamentul este, de asemenea, indicat pentru tratamentul amibiazei extraintestinale .

Pe cât de eficientă a fost clorochina, este un exemplu slab de toxicitate selectivă. Reacțiile adverse includ retinopatie, hemoliză la pacienții cu - deficit de glucosc-6-fosfale dehidrogenase (aceeași mutație care conferă rezistență împotriva malariei), slăbiciune musculară, exacerbare a psoriazisului și porfiriei și afectarea funcției hepatice. Alte exemple de toxicitate selectivă slabă includ indicații off-label, cum ar fi artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic și discoid (posibil ca imunosupresor) și o varietate de afecțiuni dermatologice.

Dacă creșterea rezistenței la clorochină continuă, acest medicament antimalaric „de încredere" ar putea să nu mai fie pilonul de bază al tratamentului malariei. Creșterea *P. falciparum* rezistent la clorochină este considerată unul dintre principalele motive pentru creșterea atât a incidenței, cât și a deceselor cauzate de malarie. Amintiți-vă că rezistența la clorochină este un fenomen recent care a devenit semnificativ la mijlocul anilor 1990. Gena cheie *Plas modium* care conferă rezistență pare a fi gena *pfert* , care codifică o proteină transportoare. Rezultatul modificărilor genei este că porul prin care clorochina ar putea ieși din lizozom nu mai este încărcat pozitiv, permițând clorochinei protonate să iasă din lizozom . Cel puțin opt mutații au fost identificate în gena *pfert* și se postulează că rezistența apare din cauza acumulării acestor mutații clorochina rămâne eficientă atunci când există mai puține mutații în gena *pfert* , odată ce a apărut numărul critic de mutații.
sile se întinde pe o zonă geografică largă, făcând clorochina ineficientă." [35].

Hidroxiclorochina. În cele mai multe moduri, hidroxiclor ochină (Plaquenil) este paralelă cu clorochina. Din punct de vedere structural, diferă numai prin faptul că are un fragment hidroxi pe una dintre grupările /V-clil. La fel ca și clorochina, aceasta rămâne în organism peste o lună, iar dozarea profilactică este o dată pe săptămână. Celelalte indicații, atât aprobate de FDA, cât și off-label, sunt foarte asemănătoare.

Amodiaquină. Amodiaquinc este listat în USP 25 (2002), dar nu este acoperit în USP-DI pentru profesioniștii din domeniul sănătății și nici nu este pe lista medicamentelor antimalarice recomandate de Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Mecanistic . este foarte asemănător cu clorochina și nu are avantaje față de celelalte medicamente 4-aminochinolin. Când a fost utilizat pentru profilaxia malariei, a fost asociat cu o incidență mai mare a hepatitei și agranulocitozei decât a fost clorochina. Există dovezi (că sistemul hidrochinonă (fenol) amină se oxidează cu ușurință la un chinonă-iminc (Fig. 9-3). în mod anlioxidativ și/sau metabolic. și acest produs poate contribui la toxicitatea amodiachinei. Sistemul qui-none-imină este similar cu metabolitul și metabolitul toxic acetaminofen (capitolele 22).

Meflochină HCl. Cel mai nou dintre 4-aminochinoline meflochina (Lariatn). este comercializat ca izomer *RS* . Acesta a fost dezvoltat în anii 1960, ca parte a programului de cercetare antimalarică al Institutului Walter Reed al Anny din SUA. Diferă semnificativ de ceilalți agenți din această clasă prin faptul că are doi trifluoromelhil moiclici. la pozițiile 2' și 8'. și nici substituenți electronegativi în poziţia 6' (chinină) sau *T* (clorochină). De asemenea, meflochina diferă de clorochină și analogii săi prin faptul că este un schizonticid (locul 2 din Fig. 9-1). acționând înainte ca parazitul să poată pătrunde în eritrocitul . Unele dovezi indică faptul că acționează prin creșterea pH-ului în veziculele parazitului, interferând cu capacitatea acestuia de a procesa hemul. Au apărut tulpini de *P. falciparum haw* rezistente la meflochină . Recaderea poate apărea cu *P. vivax acut* care a fost tratat cu meflochină, deoarece medicamentul elimină mil faza hepatică a acestei specii, care poate reinfecta ficatul.

Meflochina este teratogenă la șobolani. soareci si iepuri. Hita este un avertisment solicitat de FDA că acest medicament poate exacerba tulburările mintale și este contraindicat la pacienții cu depresie activă, antecedente recente de depresie, tulburare de anxietate generalizată, psihoză, schizofrenie și alte tulburări psihiatrice majore sau antecedente de convulsii.

8-Amlnoqulnollnes

Celălalt grup major de medicamente antimalarice bazate pe fragmentul de alcaloid chinolină chinolină este S-aminochinolinele substituite (Fig. 9-)). Primul compus introdus în această serie a fost pamaquina. În timpul celui de-al Doilea Război Mondial, pen taquine. izopentachină. iar primachina a devenit disponibilă. Doar primachină, folosită în timpul războiului din Coreea. este utilizat pe scară largă astăzi. Toate 8-aminochinolinele pot cauza anemie hemohtk la pacienții cu deficiență de glucoză-6-fosfat eritrocitară. După cum sa subliniat mai sus, aceasta este o trăsătură genetică comună întâlnită la populațiile care trăiesc în zonele cu malarie și oferă o anumită rezistență la

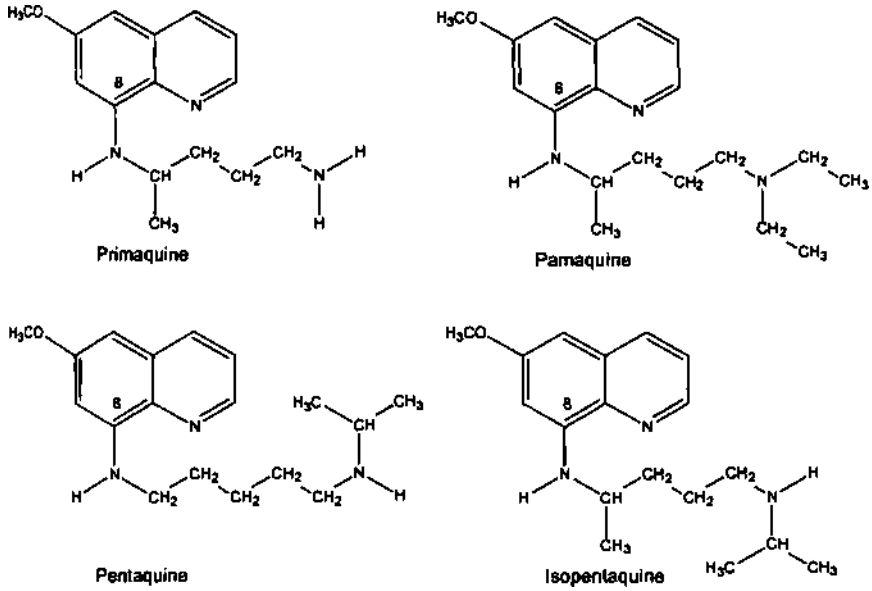


Figure 9-4 ■ 8-Aminoquinohnes.

milă. Mecanismul de acţiune şi spectrul de activitate sunt discutate la „Primachina".

relaţiile **structură-activitate din această serie. Toţi cei patru agenţi din Figura 9-4 au o porţiune 6-dho\y asemănătoare chininei, dar substituenţii de pe chino-l r< ate localizaţi la poziţia 8 mai degrabă decât carbon-4 aşa cum se găsesc „în alcaloizii chinona. Toţi agenţii din această serie au o legătură alchil cu cinci atomi de carbon sau o punte între cei doi W.jei, cu excepţia celorlalţi trei. „.mmochinolinele au un carbon asimetric În timp ce diferenţele de sine apar în metabolismul fiecărui stereoizo- rcr şi tip de răspuns advers, există puţine diferenţe în activitatea ir-riiimalariei pe baza stereochimiei compuşilor.**

Innachină. **Primachina este singura 8-aminochinolină utilizată în continuare pentru tratamentul malariei. Nu se foloseşte ■«profilaxie. Spectrul său de activitate este unul dintre cele înguste- : M medicamentele antimalarice utilizate în prezent: este indicat** rly **pentru malaria exoeritrocitară *P. vivax* (locul 2 din Fig. 9-** h **Pentru tratarea *P. endocritrocitară.* l'h'av. clorochina sau un medicament ■(.încălzit pentru clorochina . Indicaţie, este** , de asemenea, **împotriva stadiilor exoeritrocitare ale *P. ovale* şi a stadiilor exoeritrocitare ale *P. falciparum.*** Primaquine Au **inhibă stadiul gametocitelor (locul 4 din Fig. 9-1, care este necesar pentru a infecta purtător de ţânţar, pentru studiile in vivo nu este importantă**) . .unity **Se pare că există o toxicitate mai mică cu levorotauy wilier, dar aceasta este dependentă de doză şi poate să nu fie aceea ■ ipittat la dozele utilizate pentru tratarea exoeritrocitară *P. vivax* /ana.**

Deşi sunt legate structural de alcaloizii chinona, 8-aminochinolinele au un mecanism diferit de acţiune. Primachina pare să perturbe mitocondriile parazitului. Rezultatul este întreruperea mai multor procese, inclusiv maturizarea în formele ulterioare. Un avantaj este distrugerea formelor exoeritrocitare înainte ca parazitul să poată infecta eritrocitele . pasul din procesul infecţios care face ca malaria să fie atât de debilitantă.

Combinaţii fixe

Deoarece rezistenţa este o problemă frecventă în profilaxia şi tratamentul malariei, terapiile combinate care utilizează două

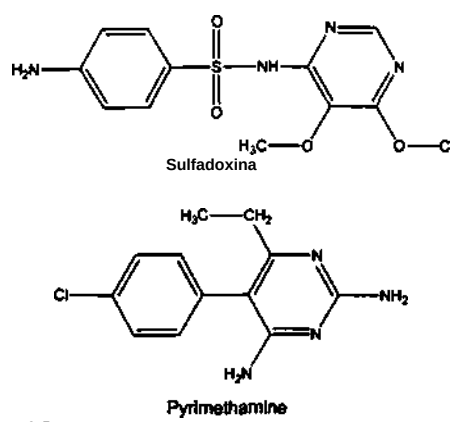


Figura 9-5 ■ Sulfadoxină şi pirimetamina

au fost dezvoltate mecanisme distinct diferite. O combinație inhibă biosinteza acidului folic și dihidrofolatc reductaza; cealalta combinatie actioneaza asupra mitocondriilor parazitului si reductazei sale dihidrofolatc.

Sulfadoxină și pirimetamina. Combinația de sulfadoxină și pirimetamina (Fansidar) (Fig. 9-5) utilizează un medicament din grupul antibacterian sulfonamide și un piri-midincdiaminc similar cu trimetoprim (vezi capitolul 8). Combinația este considerată schizonticid (locul 2 din Fig. 9-1). Sulfonamida, sulfadoxina, interferează cu capacitatea parazitului de a sintetiza acid folic, iar pirimidindiamina, pirimetamina, inhibă reducerea acidului folic la forma sa activă de coenzimă tetrahidrofolat (Fig. 9-6). Sulfonamidele blochează încorporarea acidului p-aminobenzoic (PABA) pentru a forma acid dihidroptcroic. Observați structurile lui

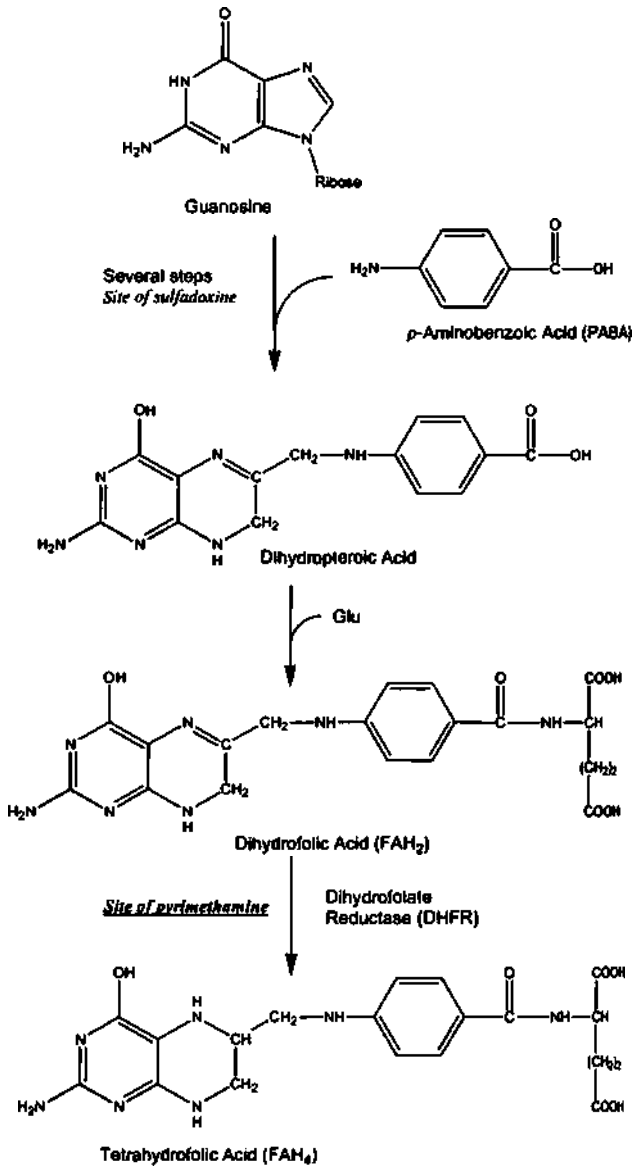


Figura 9-6 ■ Locurile în care sulfadoxina și pirimetamina inhibă metabolismul folat.

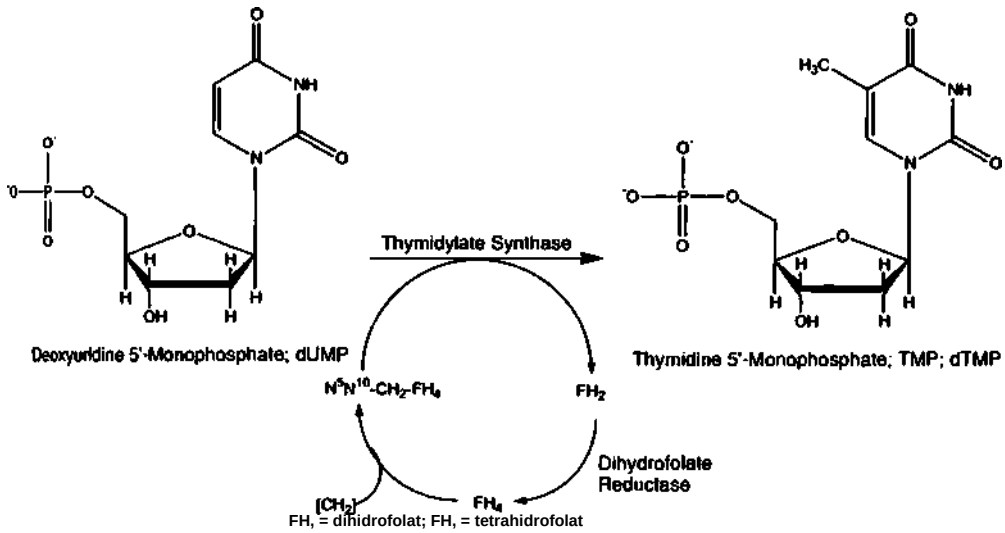


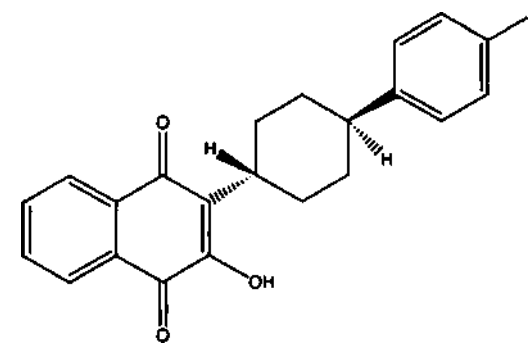
Figura 9-7 ■ Timidilat sintetaza

'■acid hidrofolic şi acid tetrahidrofolic; PABA este panoul central al structurii folat. În mod normal, sulfonamidele au o toxicitate selectivă excelentă, deoarece oamenii nu artozc vitamina acid folic. Cu toate acestea, există apariţii severe până la fatale de eritem multi-SINDROM **Stevens-Johnson, necrotate epidenală toxică şi sindroame de boală a serului atribuite sulfa-6mne.**

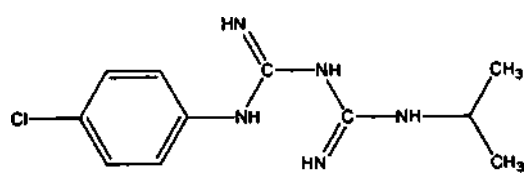
Pirimetamina, dezvoltată în anii 1950. inhibă re- (acidul folic alMof şi acidul dihidrofolic la forma activă de coenzimă tetra- V.Jrololat. Deşi aceasta din urmă este necesară r multe reacţii fundamentale care implică bionteza pirimidinei . focalizarea în parazit este regenerarea *NW"*- Mthylenc tetrahidrofolat din dihidrofolat de sinteza de dihidrofolat (Fig. Idină-7). 5'-monofosfatc din deoxizină 5'-monofosfatc este o reacţie universală în toate celulele care tonifică ADN-ul. Există suficiente diferenţe între această -Mie şi dihidrofolat reductază găsită în celulele de mamifere, bacteriene şi plasmodiale, în care inhibitorii de folat reductază sunt dezvoltaţi care prezintă o toxicitate selectivă rezonabilă.

parazitul malariei, relaţia intimă dintre aymidilale sintaza şi dihidrofolat reductaza înseamnă că y.nmethaminc poate inhiba ambele enzime.

Această combinaţie este indicată pentru profilaxie şi trata- -;W P./rt/c7Mr«»i rezistentă la clorochină şi poate fi utilizată »combinaţie cu chinină. Deşi indicat numai pentru *P. :ai«nim.* combinaţia este activă împotriva tuturor formelor asexuate •.T.trocinc. Nu are activitate împotriva formei sexuale garitice. Combinaţia fixă conţine 500 mg Jl'rdoxină şi 25 mg pirimetamina. Un număr mare de sulfonamide de .1 ar putea fi utilizat în combinaţie cu piri--ctluminc. Abordarea obişnuită este utilizarea unei sulfonamide care h. proprietăţi farmacocinetice precum cele ale dihidrofo-;; inhibitor de reductază. Pentru această combinaţie, vârful



Atovaquone



Proguanil

Figure 9-8 ■ Atovaquone and proguanil.

concentrația plasmatică de sulfadoxină apare în 2,5 până la 6 ore, iar concentrația plasmatică maximă de pirimetamina apare în 1,5 până la 8 ore. S-a dezvoltat rezistență, o mare parte din aceasta implicând mutații în una sau ambele gene care codifică dihidrofolatc reductază și timidilat sintaza.

Atovaquone și Proguanil HCl. Atovaquona și proguanil HCl (Fig. 9-8) sunt administrate în combinație (Malarone) într-un raport atovaquone-proguanil HCl de 2,5:1. măsurată în miligrame (nu milimoli). Proguanil. dezvoltat în 1945. este un exemplu timpuriu de promedicament. Este metabolizat în cicloguanil (fig. 9-9). în principal de CYP 2CI9. Natura polimorfă a acestei enzime hepatice explică de ce anumite subpopulații nu răspund la pro - guanil'. ei nu pot transforma proguanilul în ciclogu -anil activ.

Baza acestei combinații sunt două mecanisme distincte și neînrudite de acțiune împotriva parazitului. Atovaquona este un inhibitor selectiv al sistemului de transport de electroni mitocondrial *al Plasmodiumului* , iar cicloguanilul este un inhibitor de dihidrofolat reductază. Pe ea se bazează chimia lui Alovaquone
fiind o naftochinonă care participă la reacțiile de oxidare-reducere ca parte a sistemului său chinonc-hidrochinonă . Este modelat după coenzima Q. găsită în lanțurile de transport de electroni mitocondriale. Medicamentul interferează selectiv cu transportul electronilor mitocondriali, în special la *locul* citocromului parazitului . Acest lucru privează celula de ATP necesar și ar putea face ca aceasta să devină anaerobă. Rezistența la acest medicament provine dintr-o mutație în citocromul parazitului.

Cicloguanilul (proguanilul) interferează cu sinteza dcoxilhimidilatului prin inhibarea dihidrofolatc reductazei (vezi Fig. 9-6 și discuția despre pirimetamină). Rezistența la proguanil/cicloguanil este atribuită modificărilor aminoacizilor din apropierea locului de legare a dihidrofolat reductază. Timpul de înjumătățire prin eliminare (4S până la 72 de ore) este mult mai scurt decât cel al altei dihidrofolat reductaze antimalare, pirimetamina (timp mediu de înjumătățire prin eliminare de 111 ore). Combinația este eficientă atât împotriva *Plasmodium eritrocitar, cât și exoeritrocitar.* Această combinație de medicamente este indicată pentru malarie rezistentă la clorochină, halofantrină. meflochină și amodiachină. Sediul principal este stadiul de sporozoit (locul 1 din Fig. 9-1).

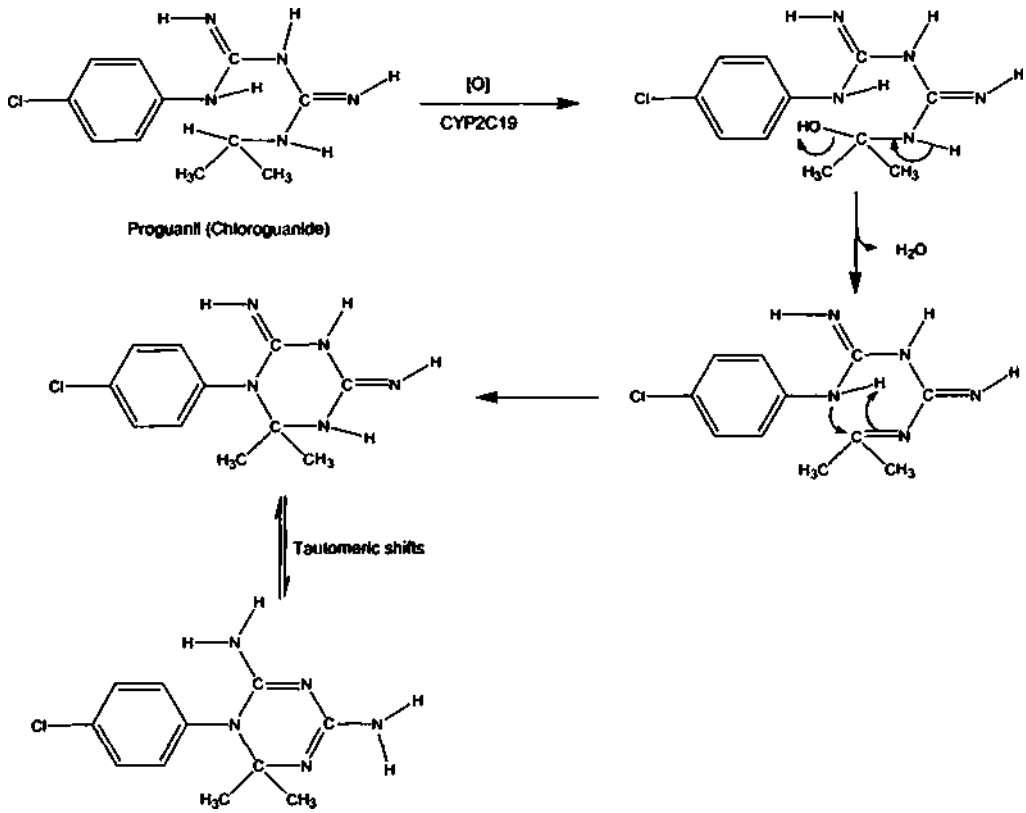


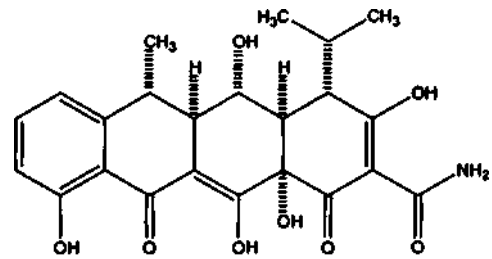
Figura 9-9 ■ Conversia proguanilului în cicloguanil de către CYP 2C19.

Policiclice Anttaalarial Drags

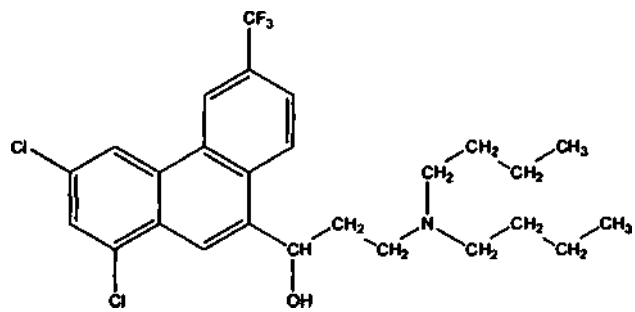
Trei medicamente antimalarice au sisteme inelare policiclice (Fig. 9-10) în comun. Prima este tetraciclina antibiotică comună , doxiciclina. Al doilea este unul dintre cele mai noi medicamente indicate pentru malarie, halofantrina. Al treilea este agentul întrerupt folosit în Pacificul de Sud, aminoacridina.

Doxiciclina. **Ca și celelalte tetracicline, doxiciclina inhibă sinteza proteinelor agentului patogen prin inhibarea reversibilă a subunității ribozomale 30S. Subunitățile ribozomale bacteriene și plasmodiale diferă semnificativ de - bozomii ri la mamifere și acest grup de antibiotice nu se leagă ușor de ribozomii mamifere și, prin urmare, prezintă o bună toxicitate selectivă . Deși doxiciclina este un bun antibacterian, utilizarea sa pentru malarie se limitează la profilaxia împotriva tulpinilor de *P. falciparum* rezistente la clorochină și sulfadoxină-pirimetamină. În mod normal, această utilizare nu trebuie să depășească 4 luni. Deoarece tetraciclinele chelează calciul, ele pot interfera cu dezvoltarea dinților permanenți la copii. Prin urmare, utilizarea lor la copii ar trebui să fie cu siguranță pe termen scurt. De asemenea, trebuie avută în vedere fotosensibilitatea la tetraciclină, mai ales că zonele în care malaria este endemică sunt, de asemenea, zonele cu cea mai mare lumină solară.**

Halofantrină. **Din punct de vedere structural, halofantrina (Halfan) diferă de toate celelalte medicamente antimalarice. Este un bun exemplu de proiectare a medicamentelor care încorporează principii bioizosterice, așa cum demonstrează fragmentul trifluoretil. Halofantrina este schiz-**

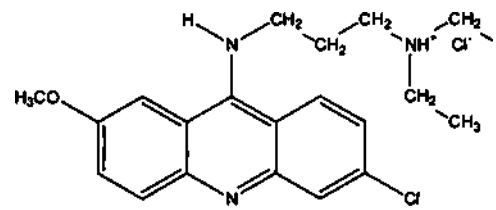


Doxycycline



Halofantrină

Figura 9-10 ■ Medicamente antimalarice policiclice.



Quinacrine HCl

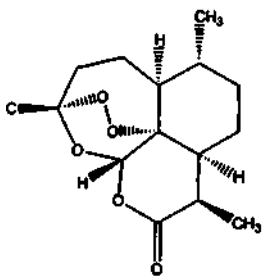
onticid (locurile l și 2 din Fig. 9-1) și nu are efect asupra stadiilor sporozoite, gametocite sau hepatice. Compusul de bază și metabolitul V-dcsbuyl sunt la fel de activi in vitro. Mecanismul de acțiune al halofantrinei împotriva parazitului nu este cunoscut. Există dovezi contradictorii că mecanismul său variază de la necesitatea hemului până la perturbarea mitocondriilor. Un avertisment proeminent avertizează că halofantrina poate afecta conducerea nervoasă în țesutul cardiac.

HCl quinacrină. Quinacrinc nu mai este disponibil în Statele Unite. Poate fi considerat unul dintre cele mai toxice antimalarice. chiar dacă, la un moment dat, era folosit în mod obișnuit. Acționează în multe locuri din interiorul celulei, inclusiv intercalarea catenelor de ADN, dehidrogenaza succinică, transportul de electroni mitocondriali și colinesteraza. Poate fi tuntorigenic și mutagen și a fost folosit ca agent de creștere a sclelor. Pentru că este un colorant acridin. quinacrinc poate provoca decolorarea galbenă a pielii și a urinei.

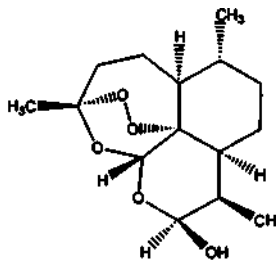
Noi medicamente antimalarice

Artemisinina. Medicamentele din seria artemisininei (Fig. 9-11) sunt cele mai noi dintre medicamentele antimalarice și sunt unice din punct de vedere structural, în comparație cu compușii utilizați curent. Compusul părinte, artemisinina, este un produs natural extras din frunzele uscate de *Artemisia attmut* (pelin dulce). Planta trebuie cultivată în fiecare an din semințe, deoarece plantele mature pot lipsi medicamentul activ. Condițiile de creștere sunt esențiale pentru a maximiza producția de artemisinină. Titus departe. cele mai bune randamente au fost obținute din plantele cultivate în Vietnam de Nord . Regiunea Chongqing din China și Tanzania. [1 *']

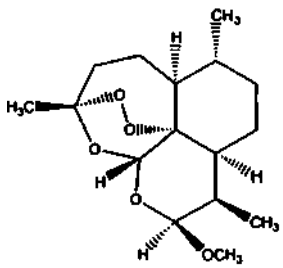
Toate structurile din Figura 9-11 sunt active împotriva genurilor *Plasmodium* care cauzează malarie. Caracteristica cheie a structurii pare a fi un „trioxan" format din oxigeni endoperoxid și doxepină. Acest lucru este arătat de seria oarecum mai simplă de 3-arilrioxani din partea de jos a figurii 9-11. care sunt active împotriva parazitului. Rețineți că stereochimia la poziția 12 nu este critică. [17] În timp ce în



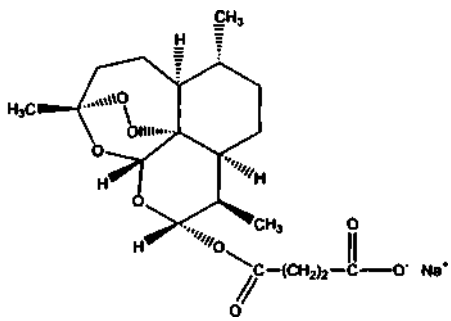
Artemisinin



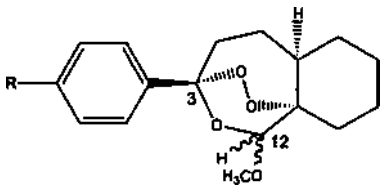
Dihydroartemisinin



Artemeter (solubil în ulei) R = CH_3
Artemotil (solubil în ulei) R = CH_2CH_3

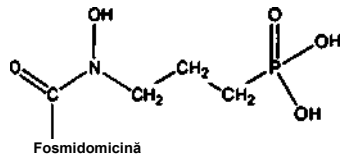


Artesunat (solubil în apă)

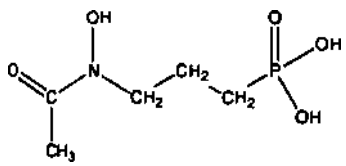


Simplified Aryltrioxanes R = -F or-COOH

Figura 9-11 ■ Compuși derivați de artemisinina și ar temisinină.



Fosmidomicină



FR900098

Figura 9-12 ■ Fosmidomicină şi un analog de fosmidomicină.

eritrocitul victimei, parazitul malariei consumă hemoglobina formată din fier feros (Fe $^{+:}$), transformând-o în hematină toxică care conține fier feric (Fc ''), apoi redusă în hem cu fierul său feros. Fierul hem reacționează cu fragmentul trioxan, eliberând oxigen reactiv și radicali de carbon și specia Fe ^{Iv}= O foarte reactivă. Acesta din urmă este postulat a fi letal pentru parazit.'*■ ^{Ju}

Odată cu reducerea artemisininei la dihidroartemisinină, se formează un carbon asimetric și este posibil să se formeze procururi solubile în ulei și solubile în apă. Ambii stereoizomeri sunt activi, la fel ca în cazul ariltrioxanilor mai simpli. Chimia Tonificarea fiecărui produs de artemisinin are ca rezultat predominanța unui izomer. Izomerul fl predomină la producerea eterului metilic și etilic nepolar, în timp ce izomerul *a* este produsul predominant la formarea esterului hcmisuccinat solubil în apă. Acesta din urmă poate fi administrat sub formă de capsule rectale de 10 mg pentru brevetele care nu pot lua medicamente pe cale orală și când tratamentul parenteral nu este disponibil.

Fosmidomicină. Fosmidomicin (fig. 9-12) a fost izolat dintr-un bulion de fermentație *Streptomyces* în 1980.

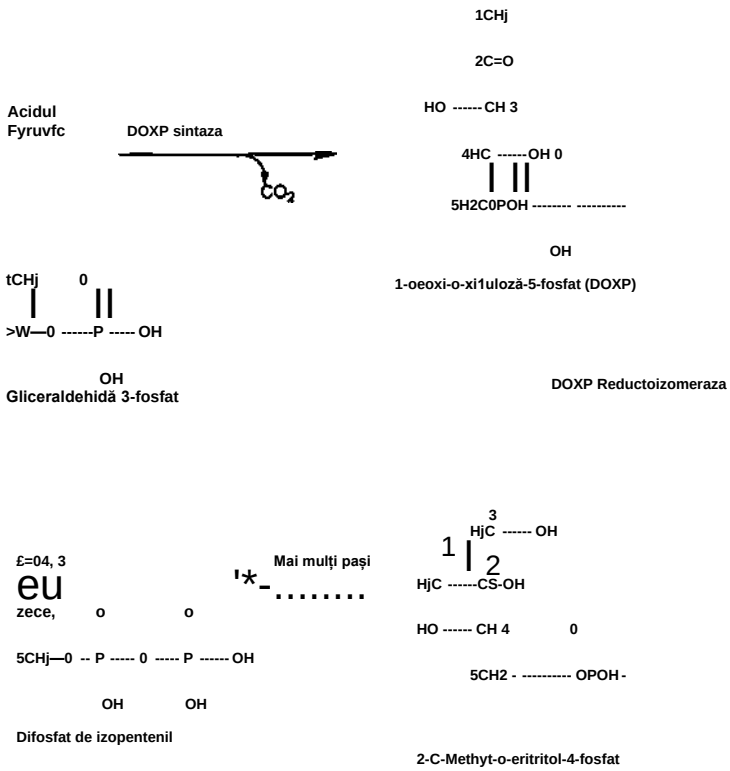


Figura 9-13 ■ Calea nonmevalonata.

TABEL *9-1—Continuare*

Clasă	Nume generic	Indicații pentru malarie	Alte indicații	Dozarea Rangos pentru tratamentul și profilaxia malariei
combinatii fixe	Sulfadoxină și pirimetamina	Profilaxie și tratament sau rezistent la clorochină *P. falciparum*	Nici unul	Comprimatul Buch conține 500 mg stifadoxină și 25 nig pirimetamina *Profilaxie:* Începeți cu 1-2 zile înainte de plecare și continuați timp de 4-6 săptămâni după întoarcere *Copii;* '/.| la 1 ' *lj* comprimate în funcție de vârstă și dacă sunt administrate o dată sau de două ori pe săptămână *Adulți:* 1-2 comprimate o dată sau de două ori pe săptămână *Tratament pentru copii:* % (02 comprimate în funcție de vârstă în timpul unui atac *Tratament blana adulti:* 2-3 comprimate in timpul unui atac
	Atovaquone și proguunil	Profilaxia și tratamentul *P. falciparum* rezistent la alte medicamente umimaluriale	Nici unul	*Comprimat pentru adulți:* 250 mg atovaquonc și 100 mg proguunil *Comprimat pediatric:* 62,5 mg atovaquonc și 25 mg proguunil *Profilaxie:* Începeți cu 1-2 zile înainte de plecare și continuați timp de 7 zile după întoarcere *Copii:* 1-3 comprimate pediatrice într-o singură doză zilnică în funcție de greutate *Adulți:* 1 tabletă pentru adulți pe zi *Tratament:* Luați ca doză unică timp de 3 zile consecutiv *Copii:* 1-3 comprimate pediatrice ca* o singură doză zilnică în funcție de greutate *Adulți:* 4 comprimate într-o singură doză zilnică timp de 3 zile consecutiv
folyuydics	Doxiciclina	Profilaxia tulpinilor de *P. falciparum* rezistente la clorochină și suirudoxinc-pirimeihamină	Infecții cu bacterii	Profilaxia începe doar cu 1-2 zile înainte de călătorie și timp de 4 săptămâni după părăsirea orcii: utilizarea totală în mod normal nu depășește 4 luni *Copii:* 2 mg/kg pe zi până la IOOmg/zi *Adulți:* 100 mg o dată pe zi
	Holofanirina	Tratamentul *P. falciparum* și *P. vivax*	Nici unul	*Adulți:* 500 mg la fiecare 6 ore pentru 3 doze 11.500 mg), repetat 7 zile mai târziu *Copii:* 250-375 mg în funcție de greutatea corporală; urmați același program pentru adulți
N'wol drog	Artemisinina	Pare eficient împotriva tuturor speciilor *de Plasmodium , inclusiv P. falciparum* și *P. vivax*	Nici unul	Nespecificat încă
Mic nou medicament	Fosmidomicină și compuși înrudiți	Cele mai multe rapoarte specifică specii *de Plasmodium* care infectează rozătoarele	Alte microorganisme care au calea nonmevulonată	Nespecificat încă

toxicitatea selectivă se bazează pe inhibarea unei căi biochimice care nu se găsește la oameni și la mamifere în general - calea nonmevalonatului pentru a forma izoprenoizi. Mamiferele, inclusiv oamenii, își formează izoprenoizii exclusiv pe calea acidului meu Ionic. Multe microorganisme au ambele căi. În timp ce calea mevalonatului începe cu trei molecule de acetil-CoA formând 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) urmată de reducerea la acid mevalonic de către HMG-CoA reductază (locul medicamentelor cu statine), calea non-mevalonatc este pe bază de carbohidrați (Fig. Condensarea piruvatului și a gliceraldehidei 3-fosfale de către l-deoxi-i>xiluloz-5-fosfat (DOXP) sintetaza produce DOXP cu cinci atomi de carbon. care suferă o reducere complexă și izomerizare pentru a forma 2-C-melil-D-erilhritol-4-fosfat. Enzima pentru această reacție, reducoizomcraza DOXP. este inhibată de fosmidomicină. Unitatea de bază de izopren cu cinci atomi de carbon, izopentenil difosfat, încheie calea. Atomii au fost numerotați pentru a ajuta la urmărirea izomerizării intermediarului deoxi-xiluloză pentru a forma compusul eritritol. Parazitul malarial are doar calea non-mevalonatc, iar studiile inițiale arată că fosmidomicină este relativ netoxică la om. [4] „Înlocuirea N-aldehidei fosmidomicinei cu un acetat produce un agent antimalaric foarte activ, care a fost desemnat FR900098. [41] Pe măsură ce acest capitol a intrat în presă, fostnidomicină și analogii au fost în studii de fază I și II.

REFERINȚE

1. Editura: Sci. A.m. 286.S. 14. 38-4 102-1 2002.
2. Honigsbauni. M.: Bărbați, bani și malaria. New York, Farrar, Smuts și Giroux. 2002.
3. Creioane. E.; Știința 293:416–417. 2001.
4. Tishkoff. PROBABIL. Vurkonyi. R., Cahinhinan. N.. cl al.: Science 293: 455–462;
5. Luzzalto, L. și Notaro, R.: Science 293:442–443. 2001.
6. Volkman. S.. Barry, AE. Lyon. EJ cl al.: Science 293:482—484. 2001.
7. Bynum. WF: Science 295:47-48. 2002.
8. www.cdc.gov/travel
9. Pombo. DJ. Lawrence, G.. Hirunpetcharat. C.. el al.: Lancet: 360: 610. 2002.
10. De la Bossche. H.: Nature 273:626. 1978.
11. Hoffman, SL : Science 290:1509. 2000.
12. Pcnntsi. E.: Science 294:1439. 2001.
13. Hobbs. M. R.. Udhayukumar. V.. Levesque. M. C . el al.; Lancet 3M: 1468. 2002.
14. Enserink. M.. si Pciinisi. E.: Science 295:207, 2002.
15. Mtthcr. BA: Om de știință 16:28. 2002.
16. Pennisi. E.: Science 298:33. 2002.
17. Piiiarrovo. M. E.. el al.: Nature 332:58. 1988.
18. Cox. KE. G.: Nature 333:702. 1988.
19. Certa. U.. cl al: Science 240:1036. 1988.
20. Sinigaglia, F.. el al.: Nature 336:778. 1988.
21. Cherfas. J.: Science 247:402. 1990.
22. Tineri. J. F. și colab.: Micnib, Pathol. 2:237. 1987.
23. Sadoff. JC. ct ul.: Science 240:336. 1988.
24. Crisanti. A., colab.: Science 240:1324. 1988.
25. Kaslow. D. C.. el al.: Nature 333:74. 1988.
26. Bruce-Chwatt. L. J.: Lancet 1:371. 1987.
27. Hoffman. SL. el la: N. Engl. J. Med. 315:601. 1986.
28. Maro. G. V.: Med. J. AUM. 144:703. 1986.
29. McGregor. L: Parasilol. Todav 1:31. 1985.
30. Marx, JL: Science 225:607.' 1984.
31. Lung. CA și Hoffman. S. L.: Science 297:345. 2002.
32. Organizația Mondială a Sănătății: The World Health Report 2002. disponibil ca fișier PDF la: hiip.7/ www.who.int/whr/en/ .

3. 3. Warhurst. D. C.. Craig. JC. und Adugu. IS: Lancet 360:9345. 2002 34. Hastings. L M.. Bray. P. G.. și Ward. SA: Science 298:74. 2002 35. Sidhu. A. B. S.. Verider-Pinard. D.. și Fidock. DA: Science 298: 210. 2002.

36. http://www.dafru.be/cnglish/artetnisinin.himL
37. Posner. G. H., Jeon, H. B.. Parker. M. H.. el al.: J. Med. Chcm. 44. 3054. 2001.
38. Posner, G. H.. Cummings, J. N., Ployprudilh. P.. și Oh. C.: J. Am Chcm. Soc. 117:5885. 1995.
39. Posner. G. H.. Parc. SB. Gonzalez. L., el al.: J. Am. Chcnt. Șase 118:3537. 1996.
40. Jomaa. H.. Wiesner. J.. Sanderbrand. S.. ct al.: Science 285:1573.1999

4L Reichenberg. A.. Wiesner. J.. Weidemcyer. C., ct al.: Bioorg. Med Chcm. Lett. 11:833. 2001.

LECTURĂ SELECTATĂ

Hunigsbaum. M.: The Fever Trail: In Search of the Cure for Malanx Ne* York. Farrar. Straus și Giroux. 2001.

Știința 298(5591). 4 octombrie 2002. (Această problemă raportează (el genomul ^ țânțarul *Anopheles gambiae* și include discuții despre modul în care aceste cunoștințe ar putea fi utilizate pentru a preveni malaria.)

Organizația Mondială a Sănătății: The World Health Report 2(X)2, disponibil ca fișier PDF la: *hHp:/ArnwwhtMntAvhr/en/.*

CHAPTER 10

Antibiotice antibacteriene

JOAN M. BEALE, JR.

CONTEXTUL ISTORIC

Descoperirea accidentală de către Sir Alexander Fleming a proprietăților antibacteriene ale penicilinei în 1929 este în mare măsură creditată cu inițierea erei moderne a antibioticelor. Nu până în 1938. totuși, când Florey și Chain au introdus penicilina în terapie, exploatarea medicală practică a acestei descoperiri importante a trebuit să fie realizată. Cu secole mai devreme, oamenii au învățat să folosească preparate brute în mod empiric pentru tratarea locală a infecțiilor, pe care acum le presupunem că sunt eficiente pentru substanțele antibiotice prezente. Inca de la 500 ■u 600 ne. caşul de soia turnat a fost folosit în medicina populară chineză pentru a trata furunculele și carbunculii. Brânza mucegăită a fost folosită de secole de mazăre chineză și ucraineană pentru a trata rănile infectate. Descoperirea lui Pasteur și Joubert în 1877 că bacilii antraxului au fost uciși atunci când cresc în cultură în prezența anumitor bacterii, împreună cu observații similare ale altor microbiologi, l-au determinat pe Vuil-'cmin ⁝ să definească *antibioza* (literal „împotriva vieții") ca conceptul logic al supraviețuirii celui mai apt, în care un xganism se autodistruge. Cuvântul *anti biotic* a fost derivat din această rădăcină. Folosirea termenului de către publicul laic, precum și de comunitatea medicală și științifică a devenit atât de răspândită, încât sensul său original a fost ascuns.

În 1942. Waksman-' a propus definiția larg citată „Sunt „un antibiotic sau o substanță antibiotică este o substanță produsă de microorganisme, care are capacitatea de a inhiba- mg (creşterea și chiar de a distruge alte microorga- iw " Propunerile ulterioare 4 ⁿ 6 [au] căutat atât să extindă, cât și să restrângă definiția pentru a include orice substanță care este capabilă de inhibare a creşterii] specii de microorganisme în concentrații scăzute Progresele făcute de chimiștii medicinali i'modifică antibioticele care apar în mod natural și pentru a prepara analogii sin- Mc au necesitat includerea derivaților sintetici rad semisintetici în definiție.

i li oa produci ale metabolismului (deși poate fi duplicat sau a fost anticipat prin sinteză chimică).

Este un produs sintetic produs ca un analog structural al unui antibiotic natural.

■ Il antagonizează creşterea sau supraviețuirea uneia sau mai multor specii de microorganisme.

: Este eficient în concentrații scăzute.

Izolarea antibioticului antibacterian tirocidin din bacteria solului *Bacillus brevis* de către Dubois a sugerat existența probabilă a multor substanțe antibiotice în natură a dat impulsul căutării acestora. Un organ-

Căutarea atentă a ordinului Actinomycelales l-a determinat pe Waksman și asociații să izoleze streptomicina din *Streptomyces griseus.* Descoperirea că acest antibiotic poseda activitate in vivo împotriva *Mycobacterium tuberculosis* în plus față de numeroase specii de bacili Gram negativi a fost electrizantă. Acum era evident că microorganismele din sol ar oferi o sursă bogată de antibiotice. Au fost instituite programe ample de screening pentru a găsi antibiotice care ar putea fi eficiente în tratamentul infecțiilor rezistente până acum la agenții chimioterapici existenți, precum și pentru a oferi - chimioterapie mai sigură și mai eficientă. Descoperirile de antibiotice antibacteriene cu spectru larg, cum ar fi cloramfenicolul și racilinele tet. antibiotice antifungice cum ar fi nistatina și griseo fulvina (sec Capitolul 8). iar numărul din ce în ce mai mare de antibiotice care pot fi utilizate pentru tratarea agenților infecțioși care au dezvoltat rezistență la unele dintre antibioticele mai vechi atestă succesul spectaculos al acestei abordări, deoarece a fost aplicată în programele de cercetare din întreaga lume.

STAREA ACTUALA

Interesul comercial și științific în domeniul antibioticelor a condus la izolarea și identificarea substanțelor antibiotice care pot fi numărate în mii. Numeroși derivați semisintelici și sintetici au fost adăugați la total. Foarte puțini astfel de compuși și-au găsit aplicație în practica medicală generală, însă, deoarece pe lângă capacitatea de a combate infecțiile sau bolile neoplazice, un antibiotic trebuie să posede și alte atribute. În primul rând, trebuie să prezinte suficientă toxicitate selectivă pentru a fi decisiv eficient împotriva microorganismelor patogene sau a țesutului neoplazic, pe de o parte, fără a provoca efecte toxice semnificative, pe de altă parte. În al doilea rând, un antibiotic ar trebui să fie suficient de stabil din punct de vedere chimic pentru a fi izolat, procesat și depozitat pe o lungime rezonabilă de var, fără deteriorarea potenței. Posibilitatea unui antibiotic pentru administrare orală sau parenterală de a fi convertit în forme de dozare adecvate pentru a furniza medicament activ in vivo este de asemenea importantă. În al treilea rând, ritmurile de biotransformare și eliminarea - antibioticului ar trebui să fie suficient de lente pentru a permite o schemă convenabilă de dozare, dar suficient de rapidă și completă pentru a facilita îndepărtarea medicamentului și a metaboliților săi din organism imediat după întreruperea administrării. Unele grupuri de antibiotice, datorită anumitor proprietăți unice, au fost destinate utilizărilor specializate, cum ar fi tratamentul tuberculozei sau infecțiilor fungice. Altele sunt folosite pentru chimioterapia cancerului. Aceste antibiotice sunt descrise împreună cu alte medicamente din aceeași clasă terapeutică: antibioticele antifungice și anlituberculare sunt discutate în capitolul 8. iar antibioticele antineoplazice sunt discutate în capitolul 12.

Succesul spectaculos al antibioticelor în tratamentul bolile umane a determinat extinderea utilizării lor într-o serie de domenii conexe. Utilizarea pe scară largă a puterii lor antimicrobiene se face în medicina veterinară. Descoperirea că administrarea la nivel scăzut de antibiotice la animalele care produc carne a dus la o creştere mai rapidă, o mortalitate mai scăzută și o calitate mai bună a condus la utilizarea acestor produse ca suplimente alimentare. Mai multe antibiotice sunt folosite pentru a controla bolile bacteriene și fungice ale plantelor. Utilizarea lor în conservarea alimentelor este studiată cu atenție. Într-adevăr, astfel de utilizări ale antibioticelor au necesitat studii atente ale efectelor lor pe termen lung asupra oamenilor și ale efectelor lor asupra diferitelor procese comerciale . De exemplu, alimentele care conțin cantități mici de antibiotice pot produce reacții alergice la persoanele hipersensibile sau prezența antibioticelor în lapte poate interfera cu fabricarea brânzei.

Succesul antibioticelor în terapie și în domeniile conexe le-a făcut să fie unul dintre cele mai importante produse ale industriei medicamentelor de astăzi. Cantitatea de antibiotice produsă în Statele Unite în fiecare an poate fi acum măsurată în câteva milioane de lire sterline și evaluată la miliarde de dolari. Cu activitatea de cercetare stimulată pentru găsirea de noi substanțe pentru tratarea infecțiilor virale care acum sunt combatute cu un succes

limitat şi cu descoperirea promiţătoare că unele antibiotice sunt active împotriva cancerelor care pot fi de origine virală, dezvoltarea viitoare a mai multor antibiotice şi creşterea cantităţilor produse par a fi asigurate.

PRODUCŢIE COMERCIALĂ

Producţia comercială de antibiotice de uz medicinal urmează un model general, care diferă în detaliu pentru fiecare antibiotic . Schema generală poate fi împărţită în şase etape: *(a)* prepararea unei culturi pure a organismului dorit pentru utilizare la inocularea mediului de fermentaţie: *(b)* fermentaţie.

în timpul căreia se formează antibioticul; *(c)* izolarea antibioticului din mediul de cultură; *(d)* purificare; *(e)* după cum se spune despre potenţă, sterilitate, absenţă de pirogeni şi alte date necesare; şi *(f)* formulare în forme de dozare acceptabile şi stabile.

SPECTRU DE ACTIVITATE

Capacitatea unor antibiotice, cum ar fi cloramfenicolul şi tetraciclinele, de a antagoniza creşterea numeroşi agenţi patogeni a dus la desemnarea acestora drept antibiotice cu *spectru larg* . Denumirile spectrului de activitate sunt de o utilizare oarecum limitată pentru medic, cu excepţia cazului în care se bazează pe eficacitatea clinică a antibioticului împotriva microorganismelor specifice. Multe dintre antibioticele cu spectru larg sunt active numai în concentraţii relativ mari împotriva unora dintre speciile de microorganisme incluse adesea în „spectru".

MECANISME DE ACŢIUNE

Modul în care antibioticele îşi exercită acţiunile împotriva organismelor susceptibile variază. Mecanismele de acţiune ale unora dintre cele mai comune antibiotice sunt rezumate în Tabelul 10-1. În multe cazuri, mecanismul de acţiune nu este pe deplin cunoscut; pentru câteva (de exemplu, peniciline), locul de acţiune este cunoscut, dar detalii precise ale mecanismului sunt încă neinvestigate. Procesele biochimice ale microorganismelor reprezintă un subiect plin de viaţă pentru cercetare, pentru că înţelegerea acelor mecanisme care sunt specifice sistemelor metabolice ale organismelor infecţioase stă la baza dezvoltării viitoare a agenţilor chimioterapeutici moderni. Antibioticele care

TABELUL 10-1 Mecanisme de acţiune antibiotică

Site of Action	Antibiotic	Procesul întrerupt	Greşeală de tipărire a activităţii
perete CeU	Bacitracină	Sinteza mucopcptidelor	Bactericid
	Cefalosporine	Reticularea peretelui celular	Bactericid
	Cicloserina	Sinteza peptidei peretelui celular«	Bactericid
	Penicilină	Reticularea peretelui celular	Bactericid
	Vancomicina	Sinteza mucopcptidelor	Bactericid
Membrana celulara	Amfotericina B	Funcţia membranei	Fungicid
	Nistatina	Funcţia membranei	Fungicid
	Polimixine	Integritatea membranei	Bactericid
Ribozomi	Cloramplwnicol	Sinteza proteinelor	Bacteriostatic
subunitatea 50S	Eritromicina	Sinteza proteinelor	Bacteriostatic
	Lincomicine	Sinteza proteinelor	Bacteriostatic
subunitatea 30S	Aminoglicozide	Sinteza şi fidelitatea proteinelor	Bactericid
	Tetracicline	Sinteza proteinelor	Bacteriostatic
Acizi nucleici	Actinomicina	sinteza ADN şi ARNm	Pancidai
	Griseofulvin	Diviziunea celulară, asamblarea	Fungistatic
ADN şi/sau ARN	Mitomicina C	sinteza ADN-ului	Pancidai
	Rifampin	sinteza ARNm	Bactericid

interferează cu sistemele metabolice găsite în microorganisme și nu în celulele de mamifere sunt cei mai de succes agenți sti-infedivi. De exemplu, antibioticele care interferează cu »toată sinteza pereților celulari bacterieni au un potențial ridicat de toxicitate selectivă. Unele antibiotice seamănă structural cu metaboliții esențiali ai microorganismelor, ceea ce sugerează că antagonismul competitiv poate fi mecanismul prin care își exercită efectele. Astfel, cicloserina este considerată a fi un antimetabolit pentru »-alanina, un constituent al pereților celulari bacterieni. Multe antibiotice interferează selectiv cu sinteza de prnteină microbiană (de exemplu, aminoglicozide, tetracicline, macrolide, cloramfenicol și lincomicina) sau sinteza acidului nucleic (de exemplu, rifampină). Altele, cum ar fi polimixinele și polienele, se crede că interferează cu integritatea și funcția membranelor celulare microbiene. Mecanismul de acțiune al unui antibiotic determină, în general, dacă agentul exercită o funcție bactericidă sau bacteriostatică. Distincția poate fi importantă pentru tratamentul enous. infecții care pun viața în pericol, în special dacă mecanismele naturale ale gazdei sunt deficitare sau depășite de infecție. In astfel de situatii este evident indicat un Kent bactericid. Mai sunt multe de făcut în acest domeniu și, pe măsură ce mecanismele de acțiune sunt dezvăluite, ixelopmcnl de analogi structurali îmbunătățiți ai antibioticelor eficiente va continua probabil să crească.

CLASIFICARE CHIMICA

Chimia antibioticelor este atât de variată încât o divinizare chimică are o valoare limitată. Unele asemănări pot fi tendințe. cu toate acestea, indicând faptul că unele antibiotice pot fi elementele unor mecanisme similare în diferite organisme și că aceste produse similare structural își pot exercita activitățile într-un mod similar. De exemplu. mai multe antihitice importante au în comun o structură macrolidă, adică un inel mare. Acest grup include eritromicina andoleandonirina. Familia tetraciclinelor cuprinde un grup de com-ymk foarte strâns legate din punct de vedere chimic. Mai mulți compuși care au o strânsă legătură cu aminozahărurile. precum cele depuse în streptomicine, kanamicine. neomicine, paromo- t®. și gentamicine. Antibioticele antifungice nistatina si amfotericine (vezi capitolul 8) sunt exemple de un wp de compuși polienici conjugați. Bacitracinele, hMhricin. și polimixina fac parte dintr-un grup mare de polifiptide care prezintă acțiune antibiotică. Penicilinele și ufalosporinele sunt >3-laclam-ring—conțin antibintice dc i :d din acizii aminn.

REZISTENTA LA MICROBIENA

Tv procesele biologice normale ale agenților patogeni microbieni sunt >■) și complexe. Astfel, pare rezonabil să presupunem ⁚K există multe moduri în care pot fi inhibate. Aș dori că diferite microorganisme care elaborează antibiotice ■Monistice unui „dușman" obișnuit produc compuși care ■.disimilați din punct de vedere chimic și care acționează asupra unor procese diferite. ⁚ IKI. natura a produs multe anti- '«nihal diferite din punct de vedere chimic pot ataca același microorganism prin diferite

căi. Diversitatea structurii antibioticelor s-a dovedit a fi de o reală valoare clinică. Pe măsură ce celula patogenă dezvoltă rezistență la medicamente, un alt antibiotic, care atacă un alt proces metabolic al celulei rezistente, rămâne eficient. Dezvoltarea de antibiotice noi și diferite a fost foarte importantă în furnizarea mijloacelor pentru tratarea tulpinilor rezistente de organisme care anterior au fost susceptibile la un antibiotic mai vechi. Mai recent, elucidarea mecanismelor biochimice de rezistență microbiană la antibiotice, cum ar fi inactivarea penicilinelor și cefalosporinelor de către bacteriile producătoare de j8-lactamaze, a stimulat cercetările în dezvoltarea analogilor seniisintctici care rezistă biotransformării microbiene. Evoluția tulpinilor *nosocomiale* (dobândite în spital) de stafilococi rezistenți la penicilină și a bacililor Gram negativi (ex. *Pseuiiomonas* și *Klebsiella* spp.. *Escherichia coli,* iar altele) adesea rezistente la mai multe antibiotice devin o problemă medicală serioasă. Fără îndoială, utilizarea promiscuă și necorespunzătoare a antibioticelor a contribuit la apariția tulpinilor bacteriene rezistente. Controlul cu succes al bolilor cauzate de tulpini rezistente de bacterii va necesita nu numai dezvoltarea de antibiotice noi și îmbunătățite, ci și utilizarea rațională a agenților disponibili.

ANTIBIOTICE P-LACTAM

Antibioticele care posedă structura inelului jS-laclam (o amidă ciclică cu patru membri) sunt clasa dominantă de agenți utilizați în prezent pentru chimioterapia infecțiilor bacteriene. Primul antibiotic utilizat în terapie, penicilina (penicilina G sau benzil penicilina) și o rudă apropiată de biosinteză, fenoximetil penicilina (penicilina V). rămân agenții de elecție pentru tratamentul infecțiilor cauzate de majoritatea speciilor de bacterii Gram-pozitive. Descoperirea unui al doilea grup major de antibiotice ^3-laclam, cefalosporinele și modificările chimice ale penicilinelor și cefalosporinelor naturale au furnizat derivați semisintetici care sunt diferit eficienți împotriva speciilor bacteriene cunoscute a fi rezistente la penicilină, în special, stafilococi și Gram-negativi care produc peniciilinază. Astfel, în afară de câteva tulpini care au rezistență inerentă sau dobândită . aproape toate speciile bacteriene sunt sensibile la unul sau mai multe dintre antibioticele j8-lactamice disponibile.

Mecanismul de acțiune

Pe lângă un spectru larg de acțiuni antibacteriene, două proprietăți contribuie la importanța inegalabilă a antibioticelor ^laclam în chimioterapie: o acțiune bactericidă puternică și rapidă împotriva bacteriilor în faza de creștere și o frecvență foarte scăzută a reacțiilor toxice și alte reacții adverse în hnst. Acțiunea antibacteriană unică letală a acestor agenți a fost atribuită inhibării selective a sintezei peretelui celular bacterian. [7] În mod specific, mecanismul de bază implicat este inhibarea biosintezei dipeptidoglicanului care oferă rezistență și rigiditate peretelui celular. Penicilinele și cefalosporinele acilează o anumită »-transpeptidază bacteriană." făcându-l astfel inactiv pentru rolul său în formarea legăturilor încrucișate peptidice a două catene lineare de peptidoglican prin transpeptidare și pierderea r>-alaninei carboxipeptidazele bacteriene sunt de asemenea inhibate de antibioticele 0-lactamice.

Studiile de legare cu benzil penicilina tritiată au arătat că mecanismele de acțiune ale diferitelor antibiotice jB-lactamice sunt mult mai complexe decât se presupunea anterior. Studiile asupra *E. eoli* au dezvăluit până la șapte proteine funcționale diferite, fiecare având un rol important în biosinteza peretelui celular. [1] Aceste proteine de legare a penicilinei (PBP) au următoarele proprietăți funcționale:

- PBP-urile I. și I $_h$ sunt transpeptidaze implicate în sinteza peptidoglicanilor asociate cu alungirea celulelor. Inhibarea are ca rezultat formarea de sferoplaste și liza celulară rapidă. [9 1(1)] cauzate de autolizine (enzime bacteriene care creează tăieturi în peretele celular pentru atașarea noilor unități de peptidoglican sau pentru separarea celulelor fiice în timpul diviziunii celulare).
- PBP 2 este o transpeptidază implicată în menținerea formei bacililor." Inhibarea are ca rezultat forme ovoide sau rotunde care suferă liză întârziată.
- PBP 3 este o transpeptidază necesară pentru formarea septului în timpul diviziunii celulare. [1'] Inhibarea are ca rezultat formarea de forme filamnoase care conțin unități în formă de tijă care nu se pot separa.
  Nu este încă clar dacă inhibarea PBP 3 este letală pentru bacterie.
- PBP-urile 4 până la 6 sunt carboxipcptidascs responsabile pentru hidroliza legăturilor peptidice terminale o-alaninc-o-ahnine ale peptidelor de reticulare. Inhibarea acestor enzime nu este aparent letală pentru bacterie. [13] , chiar dacă clivarea legăturii terminale »alanină este necesară înainte de legarea încrucișată a peptidei.

Diferitele antibiotice ^lactamice diferă în afinitățile lor pentru PBP. Penicilina G se leagă preferenţial de PBP 3. în timp ce cefalosporinele din prima generație se leagă cu afinitate mai mare de PBP I,. Spre deosebire de alte peniciline și de cephalospo rins. care se poate lega de PBP-urile I, 2 și 3. amdittocilina se leagă numai de PBP 2,

PENICILUNII

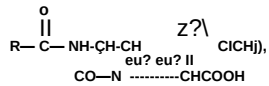
Productie Comerciala si Unitare

Până în 1944. s-a presupus că principiul activ din penicilină este o singură substanță și că variația activității diferitelor produse se datora cantității de materiale inerte din probe. Acum știm că în timpul elaborării biologice a antibioticului pot fi produși câțiva compuși strâns înrudiți. Acești compuși diferă din punct de vedere chimic în porțiunea acidă a lanțului lateral amidic. Variațiile acestui fragment produc diferențe în efectul antibioticului și în proprietățile fizico-chimice, inclusiv stabilitatea. Astfel, se poate vorbi despre peniciline ca un grup de compuși și se poate identifica fiecare penicilină în mod specific. Pe măsură ce fiecare dintre diferitele penicilini a fost izolat pentru prima dată, în Statele Unite au fost folosite denumiri de litere: britanicii au folosit cifre romane.

Peste 30 de peniciline au fost izolate din amestecurile de fermentare. Unele dintre acestea apar în mod natural: altele au fost biosintetizate prin modificarea mediului de cultură pentru a furniza anumiți precursori care pot fi încorporați ca grupări acil. Producția comercială de peniciline biosintetice astăzi depinde în principal de diferite tulpini de *Pénicillium notatum* și *P. chrysogenum.* În ultimii ani, mult mai multe peniciline au fost preparate semisintetic. și, fără îndoială, multe altele vor fi adăugate pe listă în încercările de a găsi produse superioare.

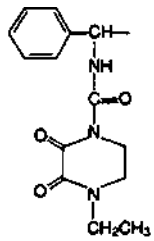
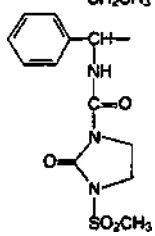
Pentru că penicilina folosită pentru prima dată în chimioterapie nu a fost un compus pur și a prezentat activitate variabilă între probe. a fost necesar să se evalueze prin test microbiologic. Procedura de analiză a fost dezvoltată la Oxford. Anglia, iar valoarea a devenit cunoscută ca *unitatea Oxford:* I unitatea Oxford este definită ca cea mai mică cantitate de penicilină care va

TABELUL 10-2 Structura penicilinelor



Generic Nume	Denumire chimică	Grupa R
2,6-Dimctoxifcnil- penicilină		
Nafcilină	2-elhoxi-l-naftil-	
Penicillin G	Benzylpenicillin	
Penicillin V	Phenoxymethylpenicillin	
Methicillin		
Oxacilină	5-Melhil-3-feniM-	
penicillin		
Goxncillin	S-MclhyM-Iî- clorofeniH isoxazolilpenicilină	
Dicloxacilină	iwxazolylpcnicillin 5-Mcihil-3-(2,6- dich!urophcnil>4. iwxazolyipcnicilină	
Ampicilină	oo-Anunubcnzyl- penicilină	
Amoxicilină	D-tbAmino-p* hidroxibenzilpenicilină	
Ciclacilină	I -Aminvciclohexil-penicilină	
Cwbenicilina	a-carboxibcnzyl-	
o-carboxi-3-lienil-penicilină		
penicillin		
Ticarcillin		

TABLE 10-2—*Continued*

Generic Name	Chemical Name	R Group
	Piperacillin a-(4-Ethyl-2.3-dioxol-piperazinylcarbonyl- aininulbcnzytpcnicillin	
Mezlocillin	act I- Methunesulfonyl-2-oxoimidazolidino-carbonytaminotbenzyl penicillin	

inhibă, in vitro, creşterea unei tulpini de *Staphyloc occus* în SO mL de mediu de cultură în condiţii specificate. Acum că penicilina cristalină pură este disponibilă, *Farmacopeea Statelor Unite* (USP) defineşte *unitatea* ca fiind activitatea antibiotică a 0,6 pg de standard de referinţă USP penicilină G de sodiu. Relaţia greutate-unitate a penicilinelor variază cu substituentul acil şi cu sarea formată din acidul liber: 1 mg penicilină G de sodiu este echivalent cu 1,667 unităţi. I mg de penicilină G procaină este echivalent cu 1,009 unităţi, iar I mg de penicilină G potasiu este echivalent cu 1,530 unităţi.

Producţia comercială de penicilină a crescut semnificativ de la introducerea sa. Pe măsură ce producţia a crescut, ihccosl a scăzut în mod corespunzător. Când penicilina a fost disponibilă pentru prima dată. 100.000 de unităţi vândute cu 20 USD. În prezent, aceeaşi cantitate costă mai puţin de un ban. Fluctuaţiile în producţia de peniciline de-a lungul anilor au reflectat schimbări în popularitatea relativă a antibioticelor cu spectru larg şi a rcnkilinelor. dezvoltarea unor tulpini rezistente la penicilină ale mai multor agenţi patogeni, introducerea mai recentă a penicilinelor semisintetice, utilizarea penicilinelor în hrana animalelor şi în scopuri veterinare şi creşterea problemelor de marketing într-o zonă de vânzări extrem de competitivă.

Tabelul 10-2 prezintă structura generală a penicilinelor mil relaţionează structura celor mai familiare la denumirile lor vinoase.

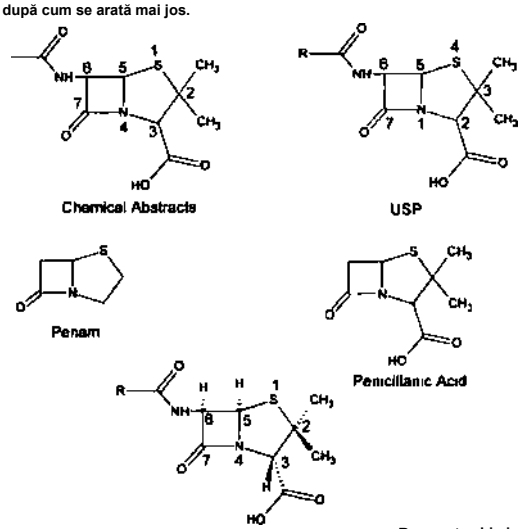
■Mnendatura

Nomenclatura penicilinelor este oarecum complexă şi destul de greoaie. Există două sisteme de numerotare pentru sistemul heterociclic Me fuzionat. Chemical *Abstracts* «■stem iniţiază numerotarea cu atomul de sulf şi as- «nstke inel de azot în poziţia 4. Astfel, penicilinele sunt □med ca 4-tia-l-azabiciclo[3.2.0|heptani. conform sistemului. Sistemul de numerotare adoptat de USP este „foarte invers faţă de procedura *Chemical Abstracts* , atribuirea".

Molecula de penicilină conţine trei atomi de carbon chirali (C-3. C-5. şi C-6). Toate penicilinele sintetice şi semisintetice care apar în mod natural şi active microbiologic au aceeaşi configuraţie absolută în ceea ce priveşte aceşti trei centri. Atomul de carbon care poartă gruparea acilamino (C-6) are configuraţia L , în timp ce carbonul de care este ataşată gruparea carboxil are configuraţia o. Astfel, grupările acil ino şi carboxil sunt *trans* una faţă de cealaltă, cu prima în orientarea *a* şi cea din urmă în orientarea *fl* în raport cu number I to the nitrogen atom and number 4 to the sulfur atom. Three simplified forms of penicillin nomenclature have been adopted for general use. One uses the name "penam" for the unsubstituted bicyclic system, including the amide carbonyl group, with one of the foregoing numbering systems as just described. Thus, penicillins generally are designated according to the *Chemical Abstracts* system as 5-acylamino-2.2-dimcthylpenam-3-carboxylic acids. The second, seen more frequently in the medical literature, uses the name "penicillanic acid" to describe the ring system with substituents that arc generally present (i.c.. 2.2-di- methyl and 3-carboxyl). A third form, followed in this chapter. uses trivial nomenclature to name the entire 6-carbon- ylaminopcnicillanic acid portion of the molecule penicillin and then distinguishes compounds on the basis of the R group of the acyl portion of the molecule. Thus, penicillin G is named benzylpenicillin, penicillin V is phenoxymethylpenicillin. methicillin is 2.6-dimcthoxyphenylpcnicillin. and so on. For the most part, the latter two systems serve well for naming and comparing closely similar penicillin structures, but they are too restrictive to be applied to compounds with unusual substituents or to ring-modified derivatives.

Stereochemistry

sistemul inelar penam. Atomii care compun porţiunea acidului 6-aminopenicilanic a structurii sunt derivaţi biosintetial din doi aminoacizi, i.-cisteină (Sl. C- 5. C-6. C-7. şi 6-umino) şi i.-valină (2,2-dimctil. C-2. C-3. N-carboxil). Stereochimia absolută a penicilinelor este desemnată 3S:5R:6R. după cum se arată mai jos.



Sinteză

Examinarea structurii moleculei de penicilină arată că aceasta conține un sistem inelar fuzionat de design neobișnuit, structura /2-lactam tiazolidină. Natura inelului /3-lactamic a întârziat elucidarea structurii penicilinei, dar determinarea acesteia a rezultat dintr-un program de cercetare în colaborare care a implicat grupuri din Marea Britanie și Statele Unite în anii 1943-1945 · sinteza la sinteza penicilinei V. Acest procedeu nu este de natură să înlocuiască procesele de fermentație stabilite deoarece ultima etapă din seria de reacții dezvoltă doar 10 până la 12% penicilină. Este un avantaj în cercetare, deoarece oferă un mijloc de obținere a multor lanțuri de amidă noi, care nu erau până acum posibil de realizat prin proceduri de biosinteză.

Alte două dezvoltări au oferit mijloace suplimentare pentru fabricarea de noi peniciline. Un grup de oameni de știință britanici, Batchelor și colab., [16] au raportat izolarea acidului 6-aminopenicilanic dintr-o cultură de *P. chrysogenum.* Acest compus poate fi transformat în peniciline prin acilarea grupării 6-amino. Sheehan și Ferris [17] au oferit o altă cale către penicilinele sintetice prin conversia unei peniciline naturale, cum ar fi penicilina G de potasiu, într-un intermediar (Fig. 10-1), din care lanțul lateral acil a fost scindat și care apoi poate fi tratat pentru a forma peniciline active biologic cu o varietate de lanțuri laterale noi. Prin aceste procedee, s-au găsit noi peniciline, superioare ca activitate și stabilitate față de cele utilizate anterior, și fără îndoială vor fi produse altele. Primele produse comerciale ale acestor activități de cercetare au fost fenoxietilpenicilina (feneticilină) (Fig. 10-2) și dimetoxifenilpenicilina (meticilină).

Degradarea chimică

Penicilina comercială timpurie a fost o pulbere amorfă de culoare galbenă până la maro, care era atât de instabilă încât era necesară refrigerarea pentru a menține un nivel rezonabil de activitate pentru o perioadă scurtă de timp. Procedurile de purificare îmbunătățite au furnizat materialul cristalin alb utilizat astăzi. Penicilina cristalină trebuie protejată de umiditate, dar când este păstrată uscată, sărurile vor rămâne stabile ani de zile fără refrigerare. Multe peniciline au un gust neplăcut, care trebuie depășit în formarea formelor de dozare pentru copii. Toate penicilinele naturale sunt puternic dextrogirare. Solubilitatea și alte proprietăți fizico-chimice ale penicilinelor sunt afectate de natura lanțului lateral acil și de cationii utilizați pentru a face săruri ale acidului. Majoritatea penicilinelor sunt acizi cu valori pK_a cuprinse între 2,5 și 3,0, dar unele sunt amfotere. Acizii liberi nu sunt potriviți pentru administrare orală sau parenterală. Cu toate acestea, sărurile de sodiu și potasiu ale majorității penicilinelor sunt solubile în apă și ușor absorbite pe cale orală sau parenterală. Săruri ale penicilinelor cu baze organice, cum ar fi benzatina, procaina și hidrabamină. au solubilitate limitată în apă și sunt, prin urmare, utile ca forme depozit pentru a asigura niveluri sanguine eficiente pe o perioadă lungă de timp în tratamentul infecțiilor cronice. Unele dintre sărurile cristaline ale penicilinelor sunt higroscopice și trebuie depozitate în recipiente sigilate.

Principala cauză a deteriorării penicilinei este reactivitatea inelului lactamic tensionat, în special la hidroliză. Cursul hidrolizei și natura produselor de degradare sunt influențate de pH-ul soluției. [18,19] Astfel, gruparea /3-lactam carbonil a penicilinei suferă cu ușurință atacul nucleofil de către apă sau (în special) ion hidroxid pentru a forma acidul peniciloic inactiv, care este rezonabil stabil în soluții neutre până la alcaline, dar suferă ușor decarboxilare și reacții hidrolitice ulterioare în soluții acide. Alți nucleofili, cum ar fi hidroxilaminele, alchilaminele și alcoolii, deschid inelul /3-lactamă pentru a forma acizii, amidele și esterii hidroxamici corespunzători. S - a speculat [20] că una dintre cauzele alergiei la penicilină ar putea fi formarea proteinelor antigenice peniciloil in vivo prin reacția grupărilor nucleofile (de exemplu, examinați) pe proteine specifice ale corpului cu grupa carbonil /3-Iactam. În soluții puternic acide (pH <3), penicilina suferă o serie de reacții complexe care duc la o varietate de reacții de degradare (Fig. 10-3). [19] Primul pas pare să implice rearanjarea acidului penicilanic. Acest proces este inițiat prin protonarea azotului /3-lactamic, urmată de atacul nucleofil al atomului de oxigen acil asupra carbonilului lactam carbonil. Deschiderea ulterioară a inelului de lactam destabiliza inelul de tiazolină, care apoi suferă de asemenea deschiderea inelului catalizat de acid pentru a forma acidul penicilanic. Acesta din urmă este foarte instabil și suferă două căi majore de degradare. Calea cel mai ușor de înțeles în implică hidroliza inelului de oxazolone pentru a forma acidul penamaldic instabil. Deoarece este o enamină, acidul penamaldic se hidrolizează cu ușurință în penicilamină (o degradare majoră

CsHsCHaCONHCH—CH yc^ Y ycH^

CO—N --------CHCO^ NH------- CHCQ2CH3

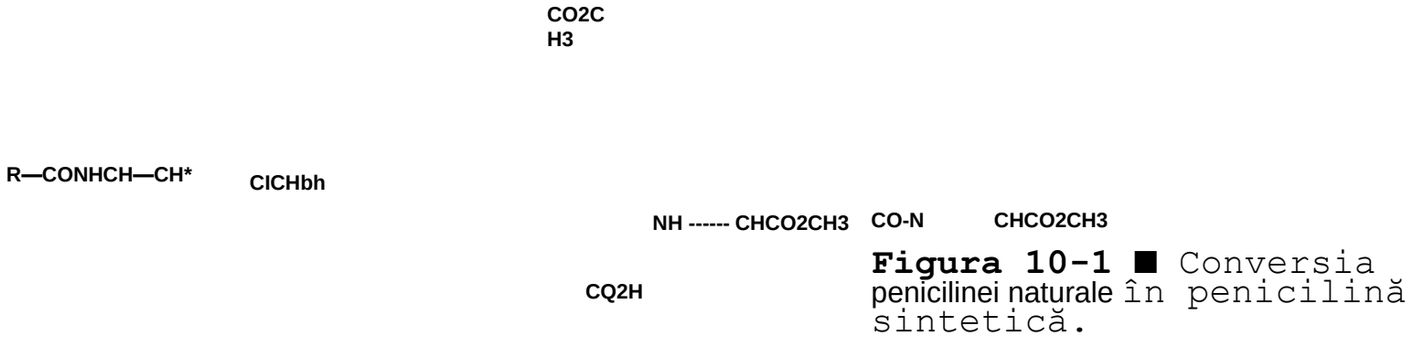
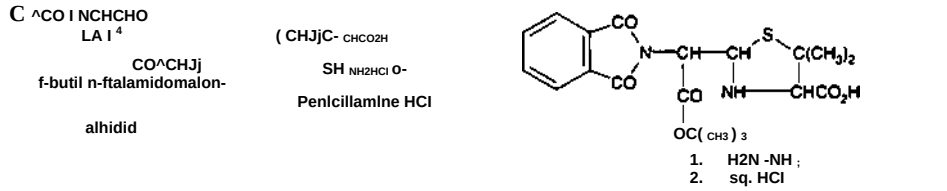
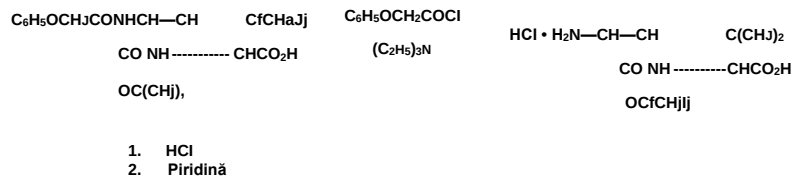


Figura 10-1 ■ Conversia penicilinei naturale în penicilină sintetică.





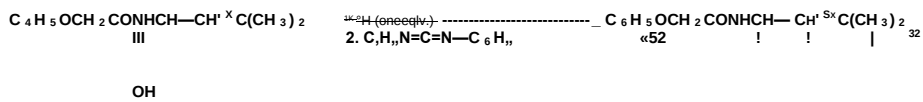


Figura 10-2 ■ Sinteza fenoximetilpenicilinei

'■JmiaiKlpenaldic acid. A doua cale implică o rearanjare a acidului penicilianic cu un acid penilic cu o serie de procese intramoleculare care rămân complet elucidate. Acidul penilic (un acid imidazolin-2-Asjlic) se decarboxilează cu uşurinţă şi suferă deschiderea inelului hy-iljlir în condiţii acide pentru a forma un produs final principal scc- ■•<f al degradarii penicilinei acid-catalizate. acid peniloic. Acidul peniciloic, principalul produs în condiţii slab acide până la alcaline (precum şi în condiţiile hidrolitice enzimatice, nu poate fi detectat ca un integral în condiţii puternic acide. Există totuşi în echilibru acid penamaldie şi suferă o modificare în acid pentru a forma acidul peniciloic. A treia degradare este peniciloic. decarboxilarea acidului penal (un derivat al lui i 'Whyde).

Prin controlul pH-ului soluţiilor apoase într-un interval ■U'OuU şi prin refrigerarea soluţiilor, [1] mfihc peniciline solubile pot fi păstrate până la câteva ■.<)' Relaţia acestor proprietăţi cu farmacopea penicilinelor a fost revizuită de Schwartz şi h.Wia. [3] Unele sisteme tampon, în special fosfaţi „l uiraţi. exercită un efect favorabil asupra stabilităţii penicilinei, -cpendenl a efectului pH-ului. Finholt et al." au arătat că tampoanele -s' pot cataliza totuşi degradarea penicilinei. pH-ul h*c este ajustat pentru a obţine ionii necesari. Hidroalco-

. soluţiile de penicilină G potasiu sunt aproximativ la fel de ne- ^ ca soluţiile apoase. [23] Deoarece penicilinele sunt ioni metalici inactivi, cum ar fi zincul şi cuprul, a fost i :pial ca fosfaţii şi citraţii să se combine cu << metale pentru a preveni existenţa lor ca ioni liberi în soluţii.

De asemenea, agenţii oxidanţi inactivează penicilinele, dar agenţii reducători au un efect redus asupra acestora. Temperatura afectează rata de deteriorare; deşi sărurile uscate sunt stabile la temperatura camerei şi nu necesită refrigerare, încălzirea prelungită inactivează penicilinele.

Degradarea acid-catalizată în stomac contribuie puternic la absorbţia orală slabă a penicilinei. Astfel, eforturile de a obţine peniciline cu proprietăţi farmacocinetice şi microbiologice îmbunătăţite s-au concentrat pe funcţionalităţile acil care ar minimiza sensibilitatea inelului /i-laclani la hidroliza acidă, menţinând în acelaşi timp activitatea antibacteriană .

Înlocuirea unei grupări atrăgătoare de electroni în poziţia *a* a benzilpenicilinei stabilizează în mod semnificativ penicilina la hidroliză catalizată de acid. Astfel. Fenoximetilpeni cilină. a-aminobenzilpenicilina şi a-halobenzilpenicilina sunt semnificativ mai stabile decât benzilpenicilina în soluţii acide. Stabilitatea crescută conferită de astfel de grupări de atragere de electroni a fost atribuită reactivităţii scăzute (nucleofilitatea) a atomului de oxigen carbonil al amidei catenei laterale faţă de participarea la deschiderea inelului jS-laclam pentru a forma acid pcnieilcnic. Evident, a-aminobenzilpcnicilina (am picilină) există ca formă protonată în soluţii acide (precum şi neutre), iar grupa de amoniu este cunoscută ca fiind puternic atrăgătoare de electroni.

Rezistenţă bacteriană

Unele bacterii, în special majoritatea speciilor de bacili Gram negativi, sunt rezistente în mod natural la acţiunea penicilinelor. Alte specii în mod normal sensibile pot dezvolta rezistenţă la penicilină (fie prin selecţia naturală a indivizilor rezistenţi).

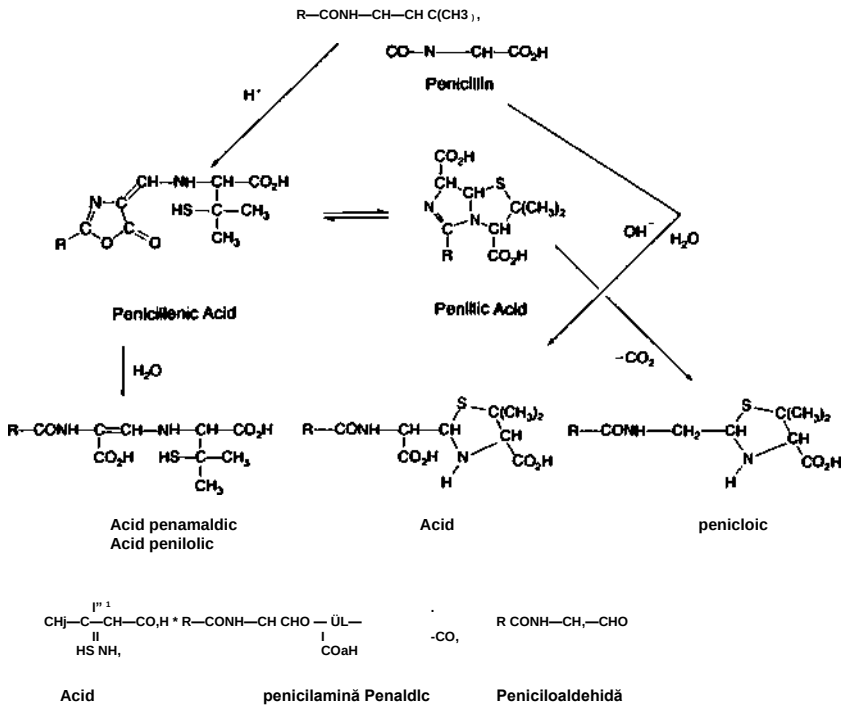


Figura 10-3 ■ Degradarea penicilinelor.

uale sau prin mutație). Cel mai bine înțeles și. probabil . cel mai important mecanism biochimic al rezistenței la penicilină este elaborarea bacteriană a enzimelor care inactivează penicilinele. Astfel de enzime, cărora li s-a dat denumirea nespecifică *de penicilinaze,* sunt de două tipuri generale: ^■lactamaze și acilaze. De departe cele mai importante dintre acestea sunt ^-lactamazele. enzime care catalizează deschiderea hidrolitică a inelului ^-lactamic al penicilinelor pentru a produce acizi peniciloici inactivi. Sinteza tamazelor ^-lac bacteriene poate fi sub control cromozomial sau al factorului R plasmidic și poate fi fie constitutivă, fie inductibilă (stimulată de prezența substratului), în funcție de specia bacteriană. Rezistența binecunoscută între tulpinile de *Staphylococcus aureus* se datorează aparent în întregime producției unei ^-lactamaze inductibile. Cu toate acestea, rezistența în rândul bacililor Gram negativi poate rezulta din alți „factori de rezistență" prost caracterizați sau constitutivi *(* elaborarea 3-lactamazei. ^-Lactamazele produse de bacilii Gram negativi par a fi enzime citoplasmatice care rămân în celula bacteriană, în timp ce cele elaborate de *S. aureus* sunt sintetizate în peretele celular diferit și eliberate în peretele celular extracelular. speciile bacteriene pot fi clasificate [24-26] după structura lor, substratul și inhibarea lor.

specificul itor, proprietățile lor fizice (pH optim, punct izoelectric, greutate moleculară etc.) și proprietățile lor imunologice.

acilaze specifice, enzime care pot hidroliza lanțul lateral de acilam ino al penicilinelor! specii de bacterii Gram-negative, dar rolul lor posibil de rezistență bacteriană nu a fost bine definit. Aceste enzime găsesc o anumită utilizare comercială în prepararea acidului 6-aminopenicilanic (6-APA) pentru prepararea penicilinelor semi-sintetice. 6-APA este mai puțin activ și hidroliza! mai rapid (enzimatic și neenzimatic) tha: penicilină.

Un alt mecanism important de rezistență, în special bacteriile Gram-negative, este scăderea permeabilității la penicile . Învelișul celular în majoritatea bacteriilor Gram-negative este mai complex decât în bacteriile Gram-pozitive. Conține o membrană exterioară (legată prin punți lipoproteice de peretele celular pepti doglican) neprezentă în bacteriile Gram pozitive, ceea ce creează o barieră fizică în calea pătrunderii antibioticelor, în special a celor hidrofobe. [27 Moleculele] hidrofile mici , totuși, pot traversa membrana exterioară prin pori formați din proteine numite *porine.* [2 ' 1] Alterarea numărului sau naturii porinelor din anvelopa celulară [28] alx

ar putea fi un mecanism important de rezistență la antibiotice. Rezistența bacteriană poate rezulta din modificări ale afinității PBP pentru peniciline. [29] Legarea alterată a PBP a fost demonstrată în tulpinile neproductoare de j3-lactamaze de *Neisseria gonorrhoeae* [M] rezistentă la penicilină și rezistentă la meticilină5. *aureus* (MRSA). [31]

Anumite tulpini de bacterii sunt rezistente la proprietățile litice ale penicilinelor, dar rămân susceptibile la efectele lor de inhibare a creșterii. Astfel, acțiunea antibioticului a fost transformată din bactericid în bacteriostatic. Acest mecanism de rezistență se numește *toleranță* și se pare că rezultă din activitatea afectată a autolizinei în bacterie.

Peniciline rezistente la penicilinaza

Disponibilitatea 6-APA la scară comercială a făcut posibilă sinteza a numeroase peniciline semisintetice modificate la nivelul lanțului lateral acil amino. O mare parte din începutul „k făcut în anii 1960 a fost îndreptat spre prepararea de derivați care să reziste distrugerii de către /3-lactamaze, în special cele produse de tulpini rezistente la penicilină de 5. *aureus,* care constituiau o problemă de sănătate foarte gravă la acea vreme. În general, creșterea obstacolului steric la ihea-carbon al grupării acil a crescut rezistența la stafio -lococal /3-lactamaza. cu rezistența maximă ob- ®rd cu substituție cuaternară. [32] Mai fructuoasă din punct de vedere al potenței antibacteriene a fost totuși observația că carbonul a-acil ar putea fi parte dintr-un sg aromatic, fenil sau naftil) sau heleroinatic (de exemplu, sistemul 4-izoxail. [33] Substituții la pozițiile *orto* ale unui inel fenil (de exemplu, dicilin2xil) sau (de exemplu, dicil22xil). Sistemul pozi- .Mofa l-naftil (de exemplu, 2-etoxil (nafcilină)) in- nază obstacolul steric al grupării acil și conferă mai multă rezistență la 3lactamaze decât cea arătată de imundele nesubstituite sau cele substituite în poziții mai îndepărtate din „carbonul dintre substituenții mai voluminosi de rezistență/inlactamaze sunt necesare. derivați heterociclici de platformă.- [34] Astfel, membrii familiei 4-izoxiroil penicilinei (de exemplu, oxacilină, cioxacilină și xbxacilină) necesită atât substituenții 3-aril, cât și 5-metil (3-metil -J 5-aril) pentru eficacitatea împotriva producerii de /3-lactac .

Cu toate acestea, creșterea volumului grupei acil nu este lipsită de preț, deoarece toate penicilinele rezistente la aiicilinază disponibile clinic sunt semnificativ mai puțin active, fie penicilina G, fie penicilina V față de majoritatea non->3- l bacterii producatoare de actamaze in mod normal sensibile la peni- .Jlins. Penicilinele rezistente la /3-lactamaze tind să fie com- l molecule lipofile care nu pătrund bine în bacteriile Gram-negative. Penicilinele izoxazoil, mai ales cele cu un substituent electronegativ în grupa 3- :«nil (cloxacilină. dicloxacilină. și floxacilină), sunt foarte rezistente la hidroliza catalizată de acid a /3-lactamei, sr din motivele descrise mai sus. Factorii sterici care conferă rezistență la /3-camază, totuși, nu conferă neapărat și labilitate la acid. În consecință, meticilină, care are grupări electrodonatoare (prin rezonanță) *orto* la carbonil An. este chiar mai labil la hidroliza catalizată de acid decât

-i pnieillin G din cauza formării mai rapide a ! derivat al acidului alenic.

Peniciline cu spectru extins

Un alt progres extrem de semnificativ rezultat din prepararea penicilinelor semisintetice a fost descoperirea că introducerea unei grupări ionizate sau polare în poziția atomului de carbon benzii al catenei laterale a penicilinei G conferă activitate împotriva bacililor Gram negativi. Prin urmare, derivații cu o grupare a-amino ionizată, cum ar fi ampicilină și amoxicilină, sunt în general eficienți împotriva unor genuri Gram negative precum *Escherichia. Klebsiella, Haemophilus, Salmonella, Shigella și Proteus* care nu produce indol . În plus, activitate împotriva penicilinei G-sensibile. Speciile Gram pozitive sunt în mare parte reținute. Introducerea unei grupări «-amino în ampicilină (sau amoxicilină) creează un centru chiral suplimentar. Extinderea spectrului antibacterian determinată de substituent se aplică numai izomerului o, care este de 2 până la 8 ori mai activ decât oricare dintre i. izomer sau benzilpenicilină (care este echiactivă) împotriva diferitelor specii din genurile menționate mai sus de cilli ba Gram negativi .

Baza pentru spectrul extins de activitate asociat grupului cu ampicilină nu este legată de inhibarea /3-lactamasculul . întrucât ampicilina și amoxicilina sunt chiar mai lahile decât penicilina G la acțiunea /3-lactamazelor elaborate atât de £ *aureus* cât și de diferite specii de bacili Gram negativi, inclusiv tulpini din grupul sensibil la ampicilină. Penicilinele hidrofilice , cum ar fi ampicilina, penetrează bacteriile Gram negative mai ușor decât penicilina G. penicilina V sau meticilină. Se crede că această penetrare selectivă are loc prin canalele porinelor ale membranei celulare . [35]

Substituția a-hidroxi produce, de asemenea, peniciline cu „spectru extins" cu activitate și stereoselectivitate similare cu cele ale grupului ampicilinei. A-hidroxibenzilpcnicilinele sunt . totuși, de aproximativ 2 până la 5 ori mai puțin activ decât omologii lor corespondenți «-aminobenzil și. spre deosebire de acesta din urmă, nu foarte stabil în condiții acide.

Încorporarea unui substituent acid la atomul de carbon «-benzil al penicilinei G conferă, de asemenea, eficacitate clinică împotriva bacililor Gram negativi și. în plus, extinde spectrul de activitate pentru a include organisme rezistente la ampicilină . Astfel, o-carboxibenzilpcnicilina (carbenicilina) este activă împotriva ampicilinei sensibile. Specii Gram-negative și bacili Gram-negativi suplimentari din genurile *Pseudomo nas, Klebsiella. Enterobacter, Proteus* producator de indol . *Serratia.* și *Procidentia.* Potența carbenicilinei împotriva majorității speciilor de peniciline G-sensibile. Bacteriile Gram-pozitive sunt cu câteva ordine de mărime mai mici decât cele ale penicilinei G sau ale ampicilinei, probabil din cauza pătrunderii mai slabe a unei molecule mai puternic ionizate în aceste bacterii. (Rețineți că „-aminobenzilpenicilinele există ca zwitterioni într-un interval larg de pH și, ca atare, sunt considerabil mai puțin polare decât carbenicilina.) Această polaritate crescută este aparent un avantaj pentru penetrarea carbenicilinei prin învelișul celular al bacteriilor Gram-negative prin canalele porinelor. [35]

Carbenicilina este activă atât împotriva tulpinilor de bacterii Gram-negative producătoare de /3-lactamasc, cât și împotriva tulpinilor neproducătoare de /3-lactamaze . Este oarecum rezistentă la câteva dintre /3-lactamazele produse de bacteriile Gram-negative, în special la membrii familiei Enterobacteriaceae. [36] Rezistența la /3-lactamaze elaborate de bacterii Gram-negative, acolo-

pot fi o componentă importantă sau activitatea carbenicilinei împotriva unor organisme rezistente la ampicilină. ^ -Mazele de lacta produse de *Pseudomonas* spp.. cu toate acestea, hidrolizează ușor carbenicilina. Deși carbenicilina este, de asemenea, oarecum rezistentă la ^-lactamaza stafilococică, este considerabil mai puțin decât meticilina sau penicilinele isoxazoil, iar activitatea sa antistafilococică inerentă este mai puțin impresionantă decât cea a penicilinelor rezistente la penicilinază. Penicilinele rezistente la penicilinaze, în ciuda rezistenței lor la majoritatea ^-lactamazelor. totuși, împărtășesc lipsa de activitate a penicil lin G împotriva bacililor Gram negativi, în primul rând din cauza incapacității de a pătrunde în învelișul celulei bacteriene.

În comparație cu antibioticele aminoglicozide, potența carbenicilinei împotriva bacililor Gram negativi precum *Psettdotnottas aeruginosa. Proteus vulgaris* și *Klebsiella pneumoniae* sunt mult mai puțin impresionante. Sunt necesare doze mari parenterale pentru a atinge concentrații bactericide în plasmă și țesuturi. Toxicitatea scăzută a carbenicilinei (și a penicilinei în general), totuși, permite de obicei (în absența alergiei) utilizarea unor astfel de doze mari fără efecte adverse. În plus, carbenicilina (și alte peniciline), atunci când sunt combinate cu aminoglicozide, exercită o acțiune bactericidă sinergică împotriva speciilor bacteriene scitice asupra ambilor agenți, permițând frecvent utilizarea unei doze mai mici de aminoglicozide mai toxice decât este necesar în mod normal pentru tratamentul unei infecții care pune viața în pericol. Incompatibilitatea chimică a penicilinelor și aminoglicozidelor impune ca cele două antibiotice să fie administrate separat: în caz contrar, ambele sunt inactivate. Iyengar ct al. ” a arătat că acilarea grupărilor amino din aminoglicozidă de către ^lactama penicilinei are loc.

Spre deosebire de situația cu ampicilină, introducerea asimetriei la carbonul a-benzil.il în carbenicilină conferă o stereoselectivitate mică sau deloc a acțiunii antibacteriene; enantiomerii individuali sunt aproape la fel de activi și epimerizați ușor la racemat în soluție apoasă. Deoarece este un derivat al acidului fenilmalonic, carbcnicilina se decarboxilează ușor în benzilpenicilină în prezența acidului; prin urmare, nu este activ (ca carbenicilina) pe cale orală și trebuie administrat parenteral. Esterificarea grupării a-carboxil (cg, ca ester 5-indanil) protejează parțial compusul de distrugerea catalizată de acid și furnizează un derivat activ sau aliat care este hidrolizat la carbenicilină în plasmă. Nivelurile plasmatice ale carbenicilinei libere atinse prin administrarea orală a unor astfel de esteri, totuși, pot să nu fie suficiente pentru tratamentul eficient al infecțiilor grave cauzate de unele specii de bacili Gram negativi, cum ar fi *P. aerugi nosa.*

O serie de peniciline substituite cu a-acilureido, exemplificate de azlocilină, mezlocilină și piperacilină, prezintă o activitate mai mare împotriva anumitor bacili Gram negativi decât carbenicilina. Deși acilureidopenicilinele sunt derivați aci lați ai ampicilinei, spectrul de activitate antibacterian al grupului se aseamănă mai mult cu cel al carbenicilinei. Acilureidopenicilinele sunt. cu toate acestea, superior carbenicilinei împotriva *Klebsiella* spp.. *Enterobacter* spp.. și *P. aerugi - nosa.* Această activitate sporită aparent nu se datorează rezistenței *la ß-* lactamaze, deoarece atât ^-lactamazele inductibile, cât și mediate de plasmidii hidrolizează aceste peniciline. O penetrare mai ușoară prin învelișul celular al acestor specii de bacterii particulare este cea mai probabilă explicație pentru

formele tajc au sfecla) implicate ca posibile leeninanti antigenice și o posibilă explicație pentru frecvența ridicată a reacțiilor alergice cu această penicilină semisintetică specială. Se știe că ampicilina suferă reacții de polimerizare cu pH-dcpenlent (în special în eluții concentrate) care implică atacul nucleofil al grupării amino a catenei laterale a unei molecule pe - atomul de carbon > 3-lactam carbonil al unei a doua molecule și așa mai departe. [44] Frecvența înaltă a antigenicității demonstrată de polimerii de ampicilină împreună cu izolarea și caracterizarea lor în unele preparate cu ampicilină susține teoria conform căreia aceștia pot contribui la alergia potenta mai mare. Acilureidopenicilinele. spre deosebire de ampicil lin, sunt instabile în condiții acide; prin urmare, acestea nu sunt disponibile pentru administrare orală.

Legarea proteinelor

Natura lanțului lateral acilamino determină, de asemenea, măsura în care penicilinele sunt legate de proteinele plasmatice. Studiile privind relația cantitativă structură-activitate (QSAR) ale legării penicilinelor la serul uman™-w [indică] faptul că grupările hidrofobe (dependență pozitivă *de rr*) din lanțul lateral par să fie în mare măsură responsabile pentru legarea crescută de proteinele serice. Penicilinele cu substituent polar sau ionizat în lanțul lateral prezintă o legare de proteine în fracțiuni scăzute până la intermediar. În consecință, ampicilină, amoxicilină și ciclacilină se leagă de proteine în proporție de 25 până la 30%, iar carbenicilina și ticarcilina prezintă 45 până la 55% legare de proteine. Cei cu substituenți nepolare, lipofile (nafcilină și isoxazoil peniciline) sunt legați de proteine în proporție de peste 90%. Penicilinele cu grupări acil mai puțin complexe (benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină și meticilină) se încadrează în intervalul de la 35 la 80%. Se crede că legarea de proteine restricționează disponibilitatea lisa a medicamentelor dacă fracțiunea legată este suficient de mare: astfel, distribuția tisulară a penicilinelor în grupul puternic legat poate fi inferioară celei a altor peniciline. Totuși, asemănarea timpilor de înjumătățire biologic pentru diferite peniciline indică faptul că legarea proteinelor plasmatice are un efect redus asupra duratei de acțiune. Toate penicilinele disponibile comercial sunt secretate activ de sistemul transpin activ renal pentru anioni. Natura reversibilă a legării proteinelor nu concurează eficient cu - procesul activ de secreție tubulară.

Alergie la peniciline

Reacții alergice la diferite peniciline, variind în șaptezeci de la o varietate de erupții cutanate și mucoase la dm; febra si anafilaxia, constituie problema majora asociata cu utilizarea acestei clase de antibiotice. Estimează pta prevalența hipersensibilității la penicilină G prin lume între I și 10% din populație. În Statele Unite și în alte țări industrializate, este mai aproape de o cifră mai mare, penicilina fiind cea mai frecventă alergie provocată de medicamente. Penicilinele cel mai frecvent implicate în reacțiile alergice sunt penicilina G și ampicilina. Cu toate acestea, practic toate penicilinele disponibile comercial s-au raportat că provoacă astfel de reacții; de fapt, a fost demonstrată sensibilitatea cra^ printre majoritatea claselor chimice de derivați ai acidului 6-acilaminopcn icillanic. [4 "]

Mecanismele chimice prin care preparatele de penicilină devin antigenice au fost studiate pe larg? [1] Eu dența sugerează că penicilinele sau produsele lor de rearanjare formate in vivo (de exemplu, acizii penicilenici) [41] reacționează sb lizină e-amino grupelor de proteine pentru a forma peniciloil go teine. care sunt determinanți antigenici majori. [4 * 41] Observațiile clinice Eni' cu penicilinele biosintetice G anJ V au indicat o incidență mai mare a reacțiilor alergice «>1 preparate amorfe nepurificate decât cu preparate puternic pirn fied. forme cristaline, sugerând că cantități mici de proteine peniciloil extrem de antigenice prezente în probele nepurificate au fost o cauză. Impurități polimerice din arnpicil-

indusă de ampicilină. [45]

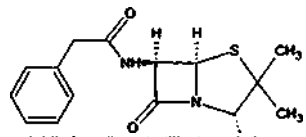
Clasificare

Pentru clasificarea penicilinelor au fost folosite diverse denumiri, pe baza surselor, chimiei, proprietăților farmacocinetice . rezistență la spectrul de activitate enzimatic și utilizări clinice (Tabelul 10-3). Astfel, penicilinele pot fi biosintetice, emisinele. sau (potențial) sintetice: rezistent la acid sau nu: activ pe cale orală sau (numai) parenteral: și rezistent la */3-* lactamaze

(penicilinaze) sau nu. Ele pot avea un spectru îngust, intermediar, larg sau extins de activitate antibacteriană şi pot fi destinate utilizării clinice multifuncţionale sau limitate. Denumirile spectrului de activitate ca îngust, intermediar, larg sau extins sunt relative şi nu implică în mod necesar amploarea aplicării terapeutice. Într-adevăr, clasificarea penicilinei G ca antibiotic cu „spectru îngust" are semnificaţie doar în raport cu alte peniciline. Deşi penicilinele rezistente la ^-lactamaze au un spectru »(activitate similară cu cea a penicilinei G. ele sunt în general rezervate pentru tratamentul infecţiilor cauzate de penicilinele rezistente la penicilină G. *S. aureus producătoare de /?-lactamaze,* deoarece activitatea lor împotriva majorităţii bacteriilor sensibile la penicilină G este de obicei semnificativ inferioară. rezervat pentru tratamentul infectiilor cauzate de bacili Gram-negativi rezistenti la ampicilina deoarece nu prezinta avantaje (si au unele dezavantaje) fata de picilina sau penicilina G in infectiile sensibile la acestea.

Produse

Penicilina G. De ani de zile, cea mai populară penicilina a fost penicilina G. sau benzilpenicilina. De fapt, cu excepţia pacienţilor alergici la acesta. penicilina G rămâne agentul de alegere pentru tratamentul mai multor tipuri diferite de infecţii bacteriene decât orice alt antibiotic. A fost făcut disponibil pentru prima dată ca săruri solubile în apă de potasiu, sodiu şi calciu. Aceste săruri ale penicilinei sunt inactivate de sucul gastric şi nu sunt eficiente atunci când sunt administrate oral, cu excepţia unor antiacide, cum ar fi carbonatul de calciu, hidroxidul de aluminiu. şi se adaugă trisilicat de magneziu sau un tampon puternic, cum ar fi citratul de sodiu. De asemenea, deoarece penicilina se absoarbe slab din tractul intestinal, dozele orale trebuie sa fie foarte mari, de aproximativ 5 ori cantitatea necesara la administrarea parenterala. Doar după ce producţia de penicilină a crescut suficient pentru a face disponibilă penicilina la preţ scăzut, formele de dozare orală au devenit populare. Sărurile de potasiu şi



sodiu solubile în apă sunt utilizate oral şi par enteral pentru a obţine rapid concentraţii plasmatice mari de penicilină G. Sarea de potasiu mai solubilă în apă este de obicei preferată atunci când sunt necesare doze mari. Situaţiile în care hiperkaliemia este un pericol, totuşi, în cazul insuficienţei renale, necesită utilizarea sării de sodiu: sarea de potasiu este preferată pentru pacienţii cu diete fără sare sau cu afecţiuni cardiace congestive .

Penicillin G
Benzylpenicillin

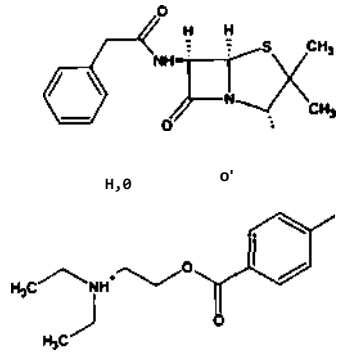
Eliminarea rapidă a penicilinei din fluxul sanguin prin rinichi prin secreţie tubulară activă şi nevoia de a menţine o concentraţie eficientă în sânge au condus la dezvoltarea formelor „de depozit" ale acestui medicament. suspenda-

TASLE10-3 Clasificarea şi proprietăţile penicilinelor

Penicilină	Sursă	Rezistenta la acizi	Absorbţie orală (%)	Legarea proteinelor plasmatice (%)	Rezistenţa la ß-lactamaze *(S. aureus)*	Spectrul de activitate	Utilizare clinică
Rennlpenidlin	Biosintetic	Sărac	Slab (20)	50-60	Nu	Intermediar	Multifunctional
tonimeihilpenicilină	Biosintetic	Bun	Bun (60)	5.M0	Nu	Intermediar	Multifunctional
meticilină	Scminynlhcliu	Sărac	Zero	30-41)	Da	Îngust	Utilizare limitată
Wallin	Scmisy nlhctic	Corect	Variabilă	'X)	Da	Îngust	Utilizare limitată
Oxacilina	Scmisymhetic	Bun	Târg (30)	85-94	Da	Îngust	Utilizare limitată
Coudlin	Semisintetic	Bun	Bun (50)	88-06	Da	Îngust	Utilizare limitată
IMiuxillin	semisintetic	Bun	Bun (50)	95-98	Da	Îngust	Utilizare limitată
AmpKillin	Semisintetic	Bun	Târg (40)	20-25	Nu	Larg	.Polivalent
Amoxicilină	Scmisyntheiic	Bun	Bun (75)	20-25	Nu	Larg	Multifunctional
ühenicilina	semisintetic	Sărac	Zero	50-60	Nu	Extins	Utilizare limitată
BardHin	Scmisynikiic	Sărac	Zero	45	Nu	Extins	Utilizare limitată
Mezlocilină	Scmisintelic	Sărac	Zero	50	Nu	Extins	Utilizare limitată
PfCGKillin	Semisintetic	Sărac	Zero	50	Nu	Extins	Utilizare limitată

ions de penicilină în ulei de arahide sau ulei de susan cu ceară albă de albine adăugate au fost mai întâi utilizate pentru a prelungi durata formelor injectate de penicilină. Această formă de dozare a fost înlocuită cu o suspensie în ulei vegetal, la care s-a adăugat monostearat de aluminiu sau distearat de aluminiu. Astăzi, cele mai multe forme de depozit sunt suspensii de săruri de amine cu greutate moleculară mare ale penicilinei într-o bază similară.

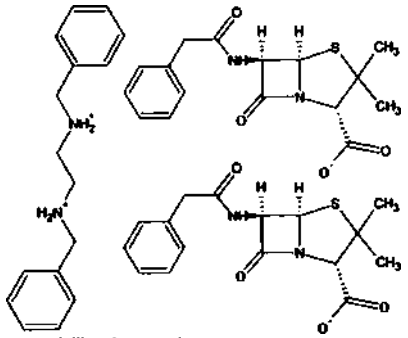
Penicilină G Procainã, USP. Prima sare de amină utilizată pe scară largă a penicilinei G a fost făcută cu procainã. Penicilina G procaina (Crysticilin, Duracillin, Wycillin) poate fi obținută cu ușurință din penicilină G sodică prin tratament cu clorhidrat de procainã. Această sare este considerabil mai puțin solubilă în apă decât sărurile metalelor alcaline, necesitând aproximativ 250 ml pentru a dizolva 1 g. Penicilina liberă este eliberată numai pe măsură ce compusul se dizolvă și se disociază. Are o activitate de 1.009 unități/ mg. Un număr mare de preparate pentru injectare cu penicilină G procainã sunt disponibile comercial. Cele mai multe dintre acestea sunt fie suspensii în apă la care s-a adăugat un agent de dispersie sau de suspendare adecvat, un tampon și un conservant, fie suspensii în ulei de arahide sau ulei de susan care au fost gelificate prin adăugarea de monostearat de aluminiu 2%. Unele produse comerciale sunt amestecuri de penicilină G po tassium sau sodiu cu penicilină G procainã; sarea solubilă în apă asigură dezvoltarea rapidă a unei concentrații plasmatice mari de penicilină, iar sarea insolubilă prelungește durata efectului.



Penicillin G Procaine

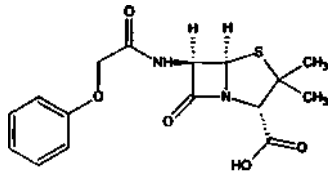
Penicilina G Benzathine, USP. Din moment ce penicilina G ben- zathnic, TV. AT-dibenziletilendiamină dipenicilină G (Bicil-lin. Pcrmapen). este sarea unei diamine. Din fiecare moleculă sunt disponibili 2 moli de penicilină. Este foarte insolubil în apă, necesitând aproximativ 3.000 ml pentru a dizolva l g. Această proprietate conferă compusului o mare stabilitate și o durată prelungită a efectului. La pH-ul sucului gastric este destul de stabil, iar aportul alimentar nu interferează cu absorbția acestuia. Este disponibil sub formă de tablete și într-un număr de preparate parenterale. Activitatea penicilinei G benzatinei este echivalentă cu 1.211 unități/mg.

Mai multe alte amine au fost folosite pentru a face săruri de penicilină, iar cercetările continuă pe acest subiect. Alte amine care au fost utilizate includ 2-cloroprocaina; L-Af-metil-l.2-difcnil-2-hidroxietilamină (L-efcnamină); diben zilamină; tripelenamină (Pyribenzaminc); și A/.A/'-bis-(dehidroabicitateDetilcnediamină (hidrabamină).



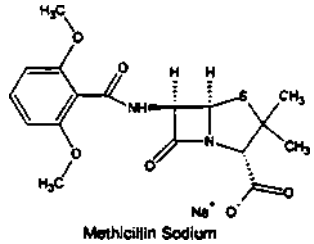
Penicilina G Benzatina

Penicilina V, USP. În 1948, Behrens et al. [46] au raportat penicilina V, fenoximetilpenicilina (Pen Vee. V-Cillini ca produs biosintetic. Abia în 1953, totuși, valoarea sa clinică a fost recunoscută de unii oameni de știință europeni. De atunci, sa bucurat de o utilizare largă datorită rezistenței la hidroliză prin sucul gastric și capacității sale de a produce o concentrație uniformă de acid în sânge). aproximativ 1.200 ml de waler pentru a dizolva l g și are o activitate de 1,695 unități/mg, sare de potasiu este de obicei foarte solubil în apă, în momentul administrării, este disponibilă, de asemenea, sarea de potasiu fenoximetilpenicilina cu ***NN - bis(dchidroabietil)*** etilcnediamină (hidrabamină. Compocilină-V) oferă o formă cu acțiune FOARTE lungă a acestui compus .



Penicillin V, USP

Meticilina de sodiu, USP. În 1960. meticilină sodică , 2,6-dimctoxifcnilpenicilină sodică (Staphcillin). a doua penicilină produsă ca urmare a cercetărilor care au dezvoltat analogi sintetici a fost introdusă pentru uz medicinal.



Methicillin Sodium

Reacționând clorura de 2,6-dimetoxibcnzoil cu 6-APA formează acid 6-(2,6-dinietoxibenzamido)penicilianic. Sarea de sodiu este un solid alb, cristalin, extrem de solubil în apă, formând soluții limpezi, neutre. Ca și în cazul altor peniciline. este foarte sensibil la umezeală, pierzându-și aproximativ jumătate din activitate în 5 zile la temperatura camerei. Refrigerarea la 5°C reduce pierderea de activitate la aproximativ 20% în aceeași perioadă. Soluțiile preparate pentru utilizare parenterală pot fi păstrate până la 24 de ore dacă sunt refrigerate. Este extrem de sensibil la acid (un pH de 2 determină o pierdere de activitate de 50% în 20 de minute); astfel, nu poate fi utilizat pe cale orală.

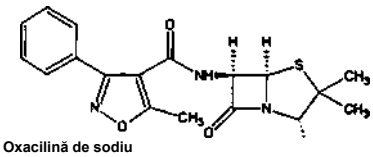
Meticilina de sodiu este deosebit de rezistentă la inactivarea de către penicilinaza găsită în stafilococi și ceva mai rezistentă decât penicilina G la penicilinaza de la *Bacil- hacereus.* Meticilina și multe alte peniciline rezistente la penicilinază induc formarea de penicilinază, o observație care are implicații cu privire la utilizarea acestor agenți în tratamentul infecțiilor sensibile la penicilină G. În mod clar, utilizarea unei peniciline rezistente la penicilinază nu ar trebui să fie urmată de penicilina G.

Absența grupării benzilmetilen a penicilinei Gand protecția sterica oferită de grupările 2- și 6-metoxi face ca acest compus să fie deosebit de rezistent la hidroliza enzimatică.

Meticilina de sodiu a fost introdusă pentru utilizare în tratamentul infecțiilor stafilococice cauzate de tulpini rezistente la alte peniciline. Se recomandă să nu fie utilizat în terapia generală, pentru a evita posibila dezvoltare pe scară largă a organismelor rezistente la acesta.

Incidența nefritei interstițiale, o probabilă reacție de hipersensibilitate, este mai mare cu meticilină decât cu alte peniciline.

Oxacilină de sodiu, USP. Oxacilina de sodiu, (5-metil->fenil-4-izoxazolil)penicilina monohidrat de sodiu (Pro-rtaphlin), este sarea unei peniciline semisintetice care este foarte rezistentă la inactivarea de către penicilinază. Aparent, efectele sterice ale grupărilor 3-fenil și 5-metil ale inelului WMzolil împiedică legarea acestei peniciline la situsul activ al ß-lactamazei și. astfel, protejați inelul de lactam de degradare în aproape același mod cum a fost sugerat pentru meticilină. De asemenea, este relativ rezistent la hidroliza acidă și. prin urmare, poate fi administrat oral cu efect bun.



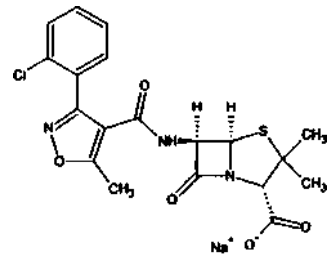
Oxacilină de sodiu

Oxacilina de sodiu, care este disponibilă sub formă de capsule, este destul de bine absorbită din tractul gastro-intestinal, în special la pacienții aflați în jeun. Nivelurile plasmatice eficiente de oxa cilină sunt obținute în aproximativ o oră, dar în ciuda legării extinse de proteinele plasmatice, aceasta este excretată rapid prin Ureys. Oxacilina experimentează un metabolism de primă trecere □ficat la derivatul 5-hidroximetil. Acest metabo lite are activitate antibacteriană comparabilă cu cea a oxacilinei

dar se leagă mai puțin avid de proteine și se excretă mai rapid. Analogii halogenați cioxacilină, dicloxacilină. iar floxacilina prezintă mai puțină hidroxilare 5-metil).

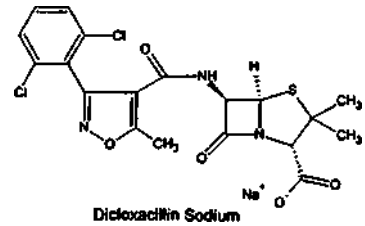
Utilizarea oxacilinei și a altor izoxazolilpeniciline ar trebui limitată la tratamentul infecțiilor cauzate de staphylococi rezistenți la penicilinei G. Deși spectrul lor de activitate este similar cu cel al penicilinei G. cilinele izoxazolilpenilice sunt, în general, inferioare acesteia, iar fenoximetil - penicilinele provoacă tratamentul bacteriilor insensibile la penicilinele G. Deoarece provoacă reacții alergice similare cu cele produse de alte peniciline, izoxazolilpenicilinele trebuie utilizate cu mare precauție la pacienții sensibili la penicilină.

Cloxacilină sodică, USP. Atomul de clor *orto* la poziția de atașare a inelului fenil la inelul izoxazol îmbunătățește activitatea cloxacilinei de sodiu, [3-(o-clorofenil)-5-metil-4-izoxazolyJ (penicilină de sodiu monohidrat (Tegopen), față de cea a oxacilinei, nu prin creșterea activității sale antibacteriene, ci prin intensificarea activității sale intrinse sau absorbante orale. niveluri plasmatice mai mari în aproape toate celelalte privințe, seamănă cu oxacilina.



Cloxacillin Sodium

Dicloxacilină sodică, USP. Se presupune că înlocuirea atomilor de clor de pe ambii atomi de carbon *orto* la poziția de atașare a inelului fenil la inelul izoxazol îmbunătățește și mai mult stabilitatea congenerului oxacilinei dicloxacilină sodică, |3-(2,6-diclorofcnil)-5-metil-4-izoxazolilnadipennicili, panicili, panicili , Veracilină) și pentru a produce concentrații plasmatice mari ale acesteia. Proprietățile sale medicinale și utilizarea sunt similare cu cele ale cloxacilinei sodice. Înlocuirea progresivă cu halogen, totuși . de asemenea, crește fracția legată de proteine din plasmă, reducând potențial concentrația de antibiotic liber în plasmă și țesuturi. Proprietățile sale medicinale și utilizarea sunt aceleași cu cele ale cloxacilinei sodice.

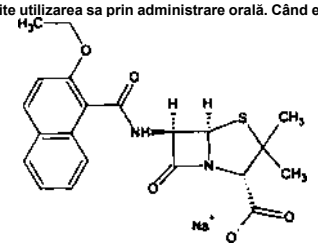


Dicloxacillin Sodium

Nafclilina de sodiu, USP. Nafcilina de sodiu, 6-(2-etoxi-l-naftil)penicilina de sodiu (Unipen), este un alt semisin-

penicilina tetică care a rezultat din căutarea compușilor rezistenți la penicil linază. La fel ca meticilina, nafcilina are substituenți în poziții *orto* până la punctul de atașare a inelului aromatic la grupa carboxamidă a penicilinei. Fără îndoială, grupul etoxi și al doilea inel al grupului nafta lenă joacă roluri sterice în stabilizarea nafcilinei împotriva penicilinazei. S-a raportat că structuri foarte asemănătoare produc rezultate similare în unele 2-bifenilpeni-chline substituite.'-'

Spre deosebire de meticilină, nafcilină este suficient de stabilă în acid pentru a permite utilizarea sa prin administrare orală. Când este administrat



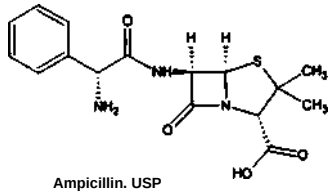
Nafcillin Sodium

pe cale orală, absorbția sa este oarecum lentă și incompletă, dar niveluri plasmatice satisfăcătoare pot fi atinse în aproximativ 1 oră. Cantități relativ mici sunt excretate prin rinichi; cea mai mare parte este excretată în bilă. Chiar dacă poate apărea o oarecare reabsorbție ciclică din intestin, nafcilină administrată pe cale orală trebuie readministrată la fiecare 4 până la 6 ore. Această sare este ușor solubilă în apă și poate fi administrată intramuscular sau intravenos pentru a obține rapid concentrații plasmatice mari pentru tratamentul infecțiilor grave.

Nafcilina de sodiu poate fi utilizată în infecții cauzate exclusiv de stafilococi rezistenți la penicilină G sau atunci când sunt prezenți și streptococi. Deși este recomandat să fie utilizat exclusiv pentru astfel de infecții rezistente, nafcilina este, de asemenea, eficientă împotriva pneumococilor și tococilor streptococi din grupa A/3-hemolilici. Deoarece, ca și alte peniciline, poate provoca reacții adverse alergice, trebuie administrat cu grijă.

Ampicilină, USP. Ampicilină, acid 6-[sau»-aminofcnylacct-amido|penicilanic, oa-aminobenzilpenicilină (Penbri- ten. Polycillin. Omnipen. Amcill. Principen). îndeplinește un alt obiectiv al cercetării penicilinelor semisintetice - un spectru antibacterian mai larg decât cel al penicilinei G. Acest produs este activ împotriva acelorași organisme Gram-pozitive care sunt susceptibile la alte peniciline și este mai activ împotriva unor bacterii și enterococi Gram-negative decât alte peniciline. Evident, grupul a-amino joacă un rol important în activitatea mai largă, dar mecanismul acțiunii sale este necunoscut. S-a sugerat că gruparea amino conferă capacitatea de a traversa barierele peretelui celular care sunt impenetrabile pentru alte peniciline. o-(-)-Ampicilină. preparat din acid o-(-)-a-aminofcnylaclic, este semnificativ mai activ decât t.-(+)-ampicilina.

alegere împotriva infecțiilor *cu Haemophilus influenzae* . Ampicil lin împreună cu probenecid, pentru a inhiba excreția sa tubulară activă . a devenit un tratament de elecție pentru gonoree în ultimii ani. Cu toate acestea, tulpinile producătoare de /3-lactamaze de bacterii Gram-negative care sunt foarte rezistente la lo ampicilină par să crească în populația lumii. Amenințarea acestor tulpini rezistente este deosebit de mare în cazul *H. in*



Ampicillin. USP

Ampicillin is not resistant to penicillinase, and it produces the allergic reactions and other untoward effects found in penicillin-sensitive patients. Because such reactions are relatively rare, however, it may be used to treat infections caused by Gram-negative bacilli for which a broad-spectrum antibiotic, such as a tetracycline or chloramphenicol, may be indicated but not preferred because of undesirable reactions or lack of bactericidal effect. Ampicillin is not so widely active however, that it should be used as a broad-spectrum antibiotic in the same manner as the tetracyclines. It is particular!) useful for the treatment of acute urinary tract infections caused by *E. coli* or *Proteus mirahilis* and is the agcnl of

fluenzae și *N. gonorrhoeae,* deoarece există puține terapii alternative pentru infecțiile cauzate de aceste organisme. Absorbția incompletă și excreția concentrațiilor eficiente în bilă pot contribui la eficacitatea ampilor.

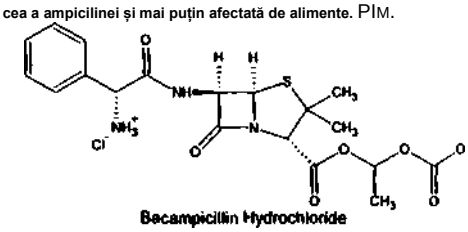
cillin in the treatment of salmonellosis and shigellosis.

Ampicillin is water soluble and stable in acid. The proton- an ated a-amino group of ampicillin has a pK, of 7.S.[46] and Ihn, bh it is protonated extensively in acidic media, which explains lei ampicillin's stability to acid hydrolysis and instability to a! ist kaline hydrolysis. It is administered orally and is absorbed an from the intestinal tract to produce peak plasma concentre- tio tions in about 2 hours. Oral doses must be repeated about an every 6 hours because it is excreted rapidly and unchanged ₀jj through the kidneys. It is available as a white, crystalline ₀ₑᵢ anhydrous powder that is sparingly soluble in water or i- ₀ⱼ

trihidratul cristalin incolor sau ușor de culoarea samuriei care este solubil în apă. Oricare formă poate fi utilizată pentru administrare ordin, în capsule sau ca suspensie. Afirmația anterioară a nivelurilor plasmatice mai mari pentru forma anhidră decât înainte; trihidrat după administrare orală au fost contestate. [47] - [48] Sarea de sodiu albă, cristalină este foarte solubilă în apă, iar soluțiile injectabile trebuie administrate în decurs de o oră de la preparare.

bacampicilină , USP. Clorhidratul de bacampicilină (Spectrobid) este sarea clorhidrat a esterului etoxicarboniloxictil al ampicilinei. Este un prodrur de ampicilină fără activitate antibacteriană. După absorbția orală. bacampicilina este hidrolizată rapid de esteraze în th; plasma pentru a forma ampicilină.

Absorbția orală a bacampicilinei este mai rapidă și mai completă decât cea a ampicilinei și mai puțin afectată de alimente. PIM.



Bacampicillin Hydrochloride

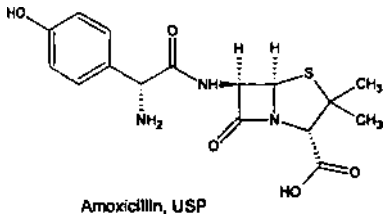
heb de ampicilină din bacampicilină orală depășește pe cele ale ampicilinei sau amoxicilinei orale în primele 2,5 ore, dar după aceea este aceeași ca și pentru ampicilină și amoxicilină. [49] Nivelurile plasmatice eficiente sunt

det vat for

Ga dis Py Sia rep tun ahi on has oth car imj tier lins

menținute timp de 12 ore, permițând dozarea de două cc pe zi.

Amoxicilină, USP. Amoxicilină. Acidul 6-(o-(-)-a ' -amino-p-hidruxifcnilactantidojpenicilanic (Amoxil. Laro- ttd. Polyniox). o penicilină semisintetică introdusă în 1974. este pur și simplu analogul p-hidroxi al ampicilinei, preparat prin acilarea p-hidroxiin-APAcnilglicilinei.

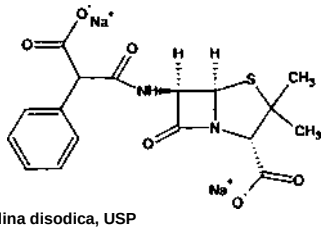


Amoxicillin, USP

Spectrul său antibacterian este aproape identic cu cel al anpicilinei. la fel ca ampicilina, este rezistentă la acid, suscepti- „< la hidroliză alcalină și jS-lactainasca și slab legată de proină. Rapoartele clinice timpurii au indicat că administrarea orală amoxicilina posedă avantaje semnificative față de irpicilină. [50] Astfel, amoxi-ulin a înlocuit în mare măsură ampicilina pentru tratamentul anumitor infecții sistemice și urinare pentru care administrarea orală este de dorit, se pare că ampicilina este mai puțin eficientă decât ampicilina în tratamentul bolii bacilare, probabil din cauza evidenței gastrointestinale o-aminobenzil-substitutcd peniciline (de ex. am- Milin și amoxicilină) și cefalosporine este mediată cel puțin în l« purtător [5] ' explicând astfel activitatea lor în general super- rr-r.

Amoxicilina este o putere cristalină fină, de culoare albă până la aproape albă, care este puțin solubilă în apă. Este disponibil într-o multitudine de forme de dozare orală. Suspensiile apoase sunt stabile [1] 1 săptămână la temperatura camerei.

:iiienidlin disodic, steril, USP. Carbcnicilină .Jium. a-carboxibenzilpenicilina disodica (Geopen. „pen), este o penicilină semisintetică eliberată în Statele Unite „Js în 1970. care a fost introdusă în Anglia și prima •>wdhy Altered etal. [5:] în 1967. Examinarea structurii sale diferă de ampicilină prin faptul că are o grupare ioniz-carboxil mai degrabă decât o grupare amino substituită „atomul k ci-carbon din lanțul lateral benzii. grupa carboxil (penetrarea în rând a moleculei prin peretele celular bar- MI Bacili negativi pentru cereale, în comparație cu alte penici-

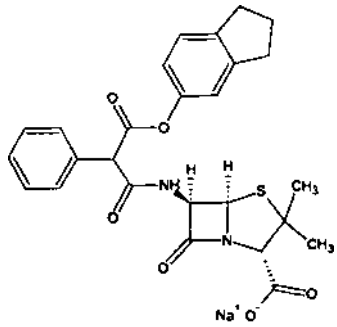


Carbenilina disodica, USP

Carbenicilina nu este stabilă în acizi și este inactivată de penicilinază. Este un derivat al acidului malonic și. ca atare, se decarboxilează ușor la penicilină G. care este acidă labilă. Soluțiile de sare disodica ar trebui să fie proaspăt preparate dar. la frigider, se poate păstra 2 săptămâni. Trebuie administrat prin injecție și de obicei se administrează intravenos.

Carbenicilina a fost eficientă în tratamentul infecțiilor sistemice și ale tractului urinar cauzate de *P. aeruginosa, Proteus* spp. și *Procidentia spp.,* producătoare de indol , toate fiind rezistente la ampicilină. Toxicitatea scăzută a carbeni cilinei. cu excepția sensibilității alergice, prevede utilizarea de doze mari în infecții grave. Majoritatea clinicienilor preferă să utilizeze o combinație de carbenicilină și gentamicină pentru infecții grave pscudomonale și coliforme mixte. Cele două antibiotice sunt însă incompatibile chimic și nu trebuie combinate niciodată într-o soluție intravenoasă.

Carbenicilină indanil de sodiu, USP. Eforturile de a obține forme active de carbenicilină pe cale orală au condus la eventuala eliberare a esterului 5-indanil carbenicilin indanil. Acidul 6-|2-fenil- 2- (5-indaniloxicarbonil)actamido|penicilanic (Geocillin), în 1972. Aproximativ 40% din doza orală uzuală de indanil carbenicilină este absorbită. După absorbție, esterul este hidrolizat rapid de esterazele plasmatice și tisulare pentru a produce carbenicilină. Astfel, deși esterul foarte lipofil și foarte legat de proteine are activitate in vitro comparabilă cu cea a carbenicilinei. activitatea sa in vivo se datorează carbenicil lin. Indanil carbenicilina oferă astfel o alternativă activă oral pentru tratamentul infecțiilor sistemice și ale tractului urinar sensibile la carbenicilină cauzate de *Pseudomonas spp.. Proteus spp.* indol-pozitiv și specii selectate de bacili Gram negativi.

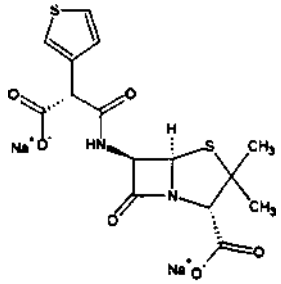


Carbenicillin Indanyl Sodium

Studiile clinice cu indanil carbenicilină au evidențiat o frecvență relativ mare a simptomelor gastrointestinale (greață.

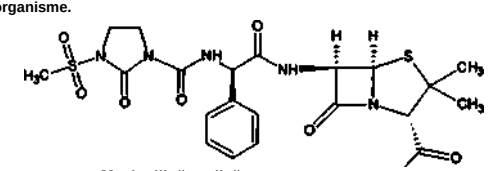
vărsături ocazionale şi diaree). Pare îndoielnic că dozele mari necesare pentru tratamentul infecţiilor sistemice grave ar putea fi tolerate de majoritatea pacienţilor. Indanil-carbenicilina apare sub formă de sare de sodiu, o pulbere albă, amară, care este liber solubilă în apă. Este stabil în acid. Ar trebui protejat de umiditate pentru a preveni hidroliza esterului.

Ticarcilină disodică, sterilă, USP. Ticarcilină disodică . a-carboxi-3-thienylpenicilina (Ticar). este un izoster al carbenicilinei în care gruparea fenil este înlocuită cu o grupare tienil. Acest derivat semisintetic al penicilinei, ca carbenicilina. este instabil în acid şi. prin urmare, trebuie administrat parenteral. Este similar cu carbenicilina în spectrul antibacterian şi proprietăţi farmacocinetice. Sunt revendicate două avantaje pentru ticarcilină: *(a)* proprietăţi farmacocinetice uşor mai bune, inclusiv niveluri serice mai mari şi o durată mai lungă de acţiune; şi *(b)* potenţă mai mare in vitro împotriva mai multor specii de bacili Gram negativi, în special *P. aeruginosa* şi *Bacteroides fragilis.* Aceste avantaje pot fi cruciale în tratamentul infecţiilor grave care necesită terapie cu doze mari.



Ticarcillin Disodium

Mezlocilină sodică, sterilă. USP. Mezlocilina (Mezlin) este o acilureidopenicilină cu un spectru antibacterian similar cu cel al carbenicilinei şi ticarcilinei: totuşi, există unele diferenţe majore. Este mult mai activ împotriva majorităţii *Klebsiella* spp.. *P. aeruginostt.* bacterii anaerobe (de ex. *Streptococcus faecalis* si *B. fragilis).* şi *H. influenzae.* Este recomandat pentru tratamentul infecţiilor grave cauzate de aceste organisme.

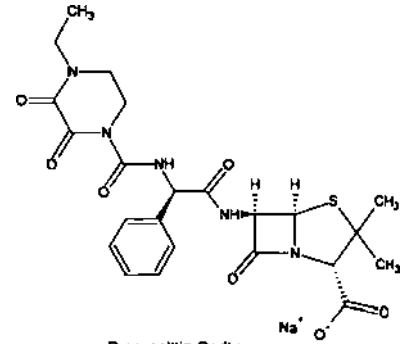


Mezlocilină sodică

Mezlocilina nu este în general eficientă împotriva bacteriilor producătoare de ^-lactamasc şi nici nu este activă pe cale orală. Este disponibil sub formă de sare de sodiu albă, cristalină, solubilă în apă, pentru injecţie. Soluţiile trebuie preparate proaspăt şi, dacă nu sunt utilizate în 24 de ore, refrigerate. Mezlocilină şi alte acilureidopeni- cfc. wnloVs. CMWvifc, w<W wavtas '^'OKski- netics. Nivelurile plasmatice maxime, timpul de înjumătăţire şi aria sub curba timpului cresc odată cu creşterea dozei. Mezlocilina are mai puţin

efect asupra timpului de sângerare decât carbenicilina. şi este mai puţin probabil să provoace hipokaliemie.

Piperacilină sodică, sterilă. USP. Piperacilina (Pipracil) este cea mai utilă dintre acilureidopenicilinele cu spectru extins. Este mai activ decât mezlocilina împotriva tulpinilor sensibile de bacili aerobi Gram negativi, cum ar fi *Serratia marcescens. Proteus. Enterobacter,* si *Ci trobacter* spp.. şi *P. aeruginosa.* Mezlocilina, totuşi, pare a fi mai activă împotriva *Providencia* spp. şi *K. pneumoniae.* Piperacilina este, de asemenea, activă împotriva bacteriilor anaerobe, în special *B. fragilis* şi *S. faecalis* (enterococcusi. tulpinile producătoare de ^-lactamasc ale acestor organisme sunt. totuşi, rezistente la piperacilină, care este hidrolizată de £ *au reus* ^-lactamaza. Tulpinile rezistente la ampicilină de *N. gonorrhoeae* şi *H. in fluenzae* sunt susceptibile la piperacilină.



Piperacillin Sodium

Piperacilina este distrusă rapid de acidul din stomac; în primul rând, este activ numai prin administrare intramusculară sau intravenoasă. Forma injectabilă este oferită sub formă de alb, cristalin. sare de sodiu solubila in apa. Proprietăţile sale farmacocinetice sunt foarte asemănătoare cu cele ale celorlalte peniciline acilureido.

^INHIBITORI DE LACTAMAZE

Strategia de utilizare a unui inhibitor de j3-lactamaza în combinaţie cu o penicilină sensibilă la ^-lactamaze în terapie *(o* infecţii cauzate de strâmtoarea bacteriană producătoare de /3-lactamaze nu a reuşit până relativ recent să se ridice la promisiunea sa evidentă. Încercările timpurii de a obţine sinergie împotriva unor astfel de combinaţii constând într-o astfel de combinaţie de substanţe). penicilină rezistentă la mase (de exemplu, meticilină sau inhibitor competitiv de oxacilinliu şi un penicilir sensibil la 0-lactamaze (de exemplu, ampicilină sau carbenicilină) pentru a ucide organismele, cu succes limitat. Factorii care pot contribui la hl ure de astfel de combinaţii pentru a obţine sinergie includ (eşecul de penetrare a penicilinei lipofilice a celor mai multe dintre ele. plic de bacili Gram negativi > «SMM sawStatas., Vo's 'Se, to» wMt Wfag dp peniciline rezistente la cilinaze la ^-lactamaze care necesită concentraţii de Inn pentru a preveni legarea substratului şi hidrolizare

și *(c)* inducerea ^-lactamazelor de către unele peniciline rezistente la penicilinază.

Descoperirea unui inhibitor natural, bazat pe mecanism, acid clavulanic, care determină inactivarea puternică și progresivă a ^-lactamazelor (Fig. 10-4). a creat un interes reînnoit pentru terapia combinată cu ^-lactamine. Acest interes a condus la proiectarea și sinteza unor inhibitori suplimentari de ^-lactamaze bazați pe mecanisme, cum ar fi sulbactam și tazobactam. si izolarea ^-lac tims natural. precum tienamicinele, care atât inhibă ^-lacta-nuzele cât și interacționează cu PBP.

Evenimentele chimice care conduc la inactivarea mazelor ^-lacta de către inhibitorii bazați pe mecanism sunt foarte complexe. Într-o revizuire a chimiei inhibării ^-lactamazei, Knowles [53] a descris două clase de inhibitori ai ^-lactamazei : inhibitori de clasa I care au un heteroatom care părăsesc grupul în poziția I (de exemplu, acid clavulanic și sulbactam) și inhibitori de clasa II care nu au (de exemplu, carbapenemi). Spre deosebire de inhibitorii concurenți, care se leagă reversibil de enzima pe care o inhibă, inhibitorii bazați pe mecanism reacționează cu enzima în același mod în care o face substratul. Cu *ß*- lxlamasele. un intermediar de acilenzimă este format de rcaclion al ^-lactamei cu o grupare serin-hidroxil la locul activ al enzimei. Pentru substraturile normale, intermediarul acilenzimatic suferă cu ușurință hidroliză, distrugând substratul și eliberând enzima pentru a ataca mai mult substrat. Intermediarul acilenzimatic format atunci când un inhibitor bazat pe mecanism este atacat de enzimă este deviat prin tautomerism către o formă de imină mai stabilă care hidrolizează mai mult.

încet pentru a elibera eventual enzima (inhibarea tranzitorie), sau pentru un inhibitor de clasa I, un al doilea grup de pe enzimă poate fi atacat pentru a o inactiva. Deoarece acești inhibitori sunt, de asemenea, substraturi pentru enzimele pe care le inactivează, ei sunt uneori denumiți „substraturi suicidare".

Deoarece provoacă inactivarea prelungită a anumitor *f3*- lactamaze. Inhibitorii de clasa 1 sunt deosebit de utili în combinație cu peniciline sensibile la lactamaze, cu spectru extins, pentru a trata infecțiile cauzate de bacteriile producătoare de ^-lactamaze. Trei astfel de inhibitori, acid clavulanic, sulbactam și tazobactam. sunt comercializate în prezent în Statele Unite în acest scop. Un inhibitor de clasa II, derivatul carbapenem imipenem. are activitate antibacteriană puternică pe lângă capacitatea sa de a provoca inhibarea tranzitorie a unor ^-lactamaze. Anumite cefalosporine antibacteriene cu un grup lasabil în poziția C-3 pot provoca inhibarea tranzitorie a mazelor ^-lacta prin formarea intermediarilor acilenzimici stabilizați. Acestea sunt discutate mai pe larg mai jos în acest capitol.

Sensibilitățile relative ale diferitelor ^-lactamaze la inactivarea de către inhibitorii de clasa I par a fi legate de proprietățile moleculare ale enzimelor. [25] - [54] - [55] ^-lactamazele aparținând grupei A. un grup mare și oarecum eterogen de enzime serină, unele cu specificitate îngustă (de exemplu penicil linaze sau cefalosporinaze) și altele cu specificitate largi (adică, ^-lactamaze generale), sunt în general inactivate de inhibitorii de clasa I. Un grup mare de serin ^-lactamaze codificate cromozomial aparținând grupului C cu specificitate pentru cefalosporine sunt. cu toate acestea, rezistent la inactivare de către inhibitorii de clasa I. Un grup mic de Zn^{2+} -care necesită metalo-

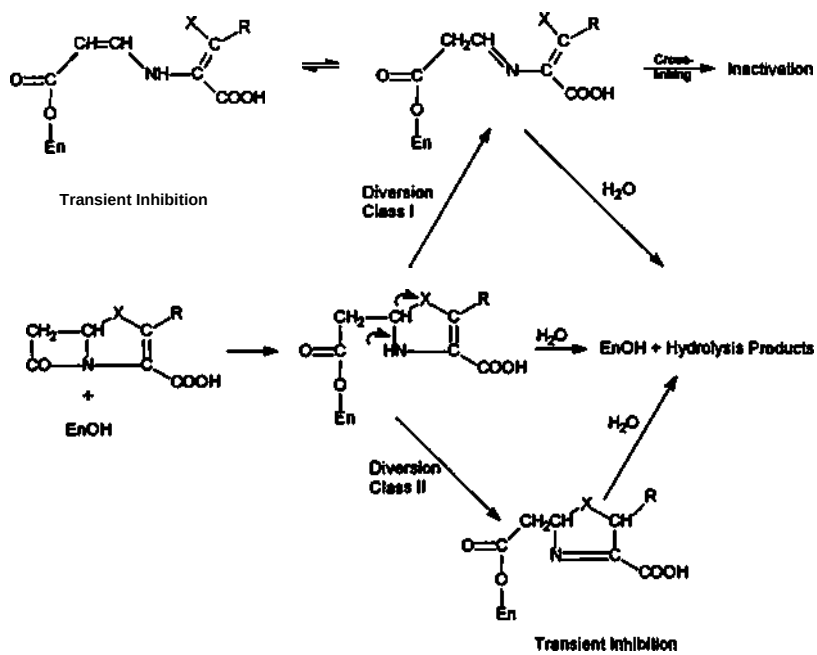
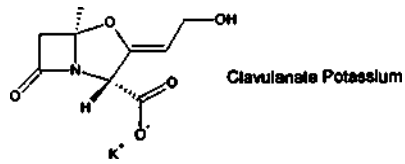


Figure 10-4 ■ Mechanism-based inhibition of ^-lactamases.

^lactamazele (grupa B) cu specificități largi de substrat [5] '' nu sunt de asemenea inactivate de inhibitorii de clasa I.

Produse

Clavulanat de potasiu, USP. Acidul clavulanic este un tibiotic izolat din *Strepunnyces clavtdigeris.* Aliat structural . este un l-oxopenam lipsit de lanțul lateral 6-acilamino al penicilinelor, dar care posedă un fragment 2-hidroxietiliden la C-2. Acidul clavulanic prezintă o activitate antibacteriană foarte slabă. comparabil cu cel al 6-APA și. prin urmare, nu este util ca antibiotic. Este. cu toate acestea, un inhibitor puternic al ^lactamazei de *S. aureus* și ^lactamazelor plastnide-mcdiate elaborate de bacili Gram negativi.

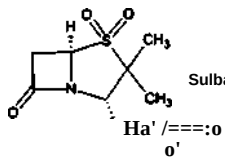


Clavulanate Potassium

Sunt disponibile combinații de amoxicilină și vela de potasiu a acidului clavulanic (Augmentin) într-o varietate de forme de dozare orală cu doză fixă destinate tratamentului pielii, căilor respiratorii, auto. și infecții ale tractului urinar cauzate de tulpini bacteriene producătoare de /flactamaze. Aceste combinații sunt eficiente împotriva tulpinilor producătoare de flactamaze de S. *aureus, E. eali, K. pneumoniae, Enlerobacter, H. influen zae, Moruxeiia cuturrhulis* și *H. ducreyi,* care sunt rezistente numai la amoxicilină. Biodisponibilitatea orală a amoxicilinei și a clavulanatului de potasiu este similară. Acidul clavulanic este stabil la acid. Nu poate suferi formarea acidului penicilanic deoarece îi lipsește un lanț lateral amidic.

Clavulanatul de potasiu și penicilinul ticarcilina cu spectru extins au fost combinate într-o formă injectabilă cu doză fixă pentru controlul infecțiilor grave cauzate de tulpini bacteriene producătoare de /Flactamasc. Această combinație a fost recomandată pentru septicemie, infecții ale căilor respiratorii inferioare . și infecții ale tractului urinar cauzate de *Klebsiella* spp.. *E. coli producătoare de /flactanază. P. aeruginosa* si alte *Pseudomonas* spp.. *Citrabacter* spp.. *Enlerobacterspp.. Serralia marceseens.* și *Staphylococcus aureus.* De asemenea, este folosit în infecții ale articulațiilor cauzate de aceste organisme. Combinația conține 3 g ticarcilină disodică și 100 mg clavulanat de potasiu într-o pulbere sterilă pentru injecție (Timentin).

Sulbactam, USP. Sulbactam este sulfona acidului penicilanic sau acidul ll-dioxopenicilanic. Acest derivat sintetic de penicilină este un inhibitor puternic al *S. aureus* ^lactamazei, precum și al multor /(-lactamaze elaborate de bacili Gram-negativi. Sulbactam are activitate antibacteriană intrinsecă slabă, dar potențează activitatea ampicilinei și carbenicilinei împotriva *ft* - lactamazei . totuși, sinergizați cu carbenicilina cither sau ticarcilina împotriva tulpinilor *de P. aeruginosa* rezistente la acești agenți.

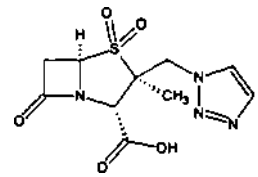


Sulbactam Sodium

Ha' /===:o
o'

Combinațiile cu doze fixe de ampicilină sodică și sul bactam sodiu, comercializate sub denumirea comercială Unasyn sub formă de pulberi sterile pentru injecție, au fost aprobate pentru utilizare în Statele Unite. Aceste combinatii sunt recomandate pentru tratamentul pielii, tesuturilor, intraabdominale. si infectii ginecologice cauzate de /(-tulpina producatoare de lactamaze! de 5. *aureus. E. coli. Klebsiella* spp.. *P. mirabilis. B. fragil.* si *Enlerobacter* si *Acinetabacter* spp.

Tazobactam, USP. Tazobactam este o sulfonă a acidului penicilanic care este similară ca structură cu sulbactam. Este un inhibitor de /(-lactamazei mai puternic decât sulbactam-ul [57] și are un spectru de activitate cu 3 puțin mai larg decât acidul clavulanic. Are activitate antibacteriană foarte slabă. Tazobactam este disponibil în combinații injectabile, în doză fixă, cu piperacilină, o penicilină cu spectru larg constând dintr-un raport piperzobalin de sodiu cu 8:1 sodiu. Farmacocinetica celor două medicamente sunt foarte asemănătoare. Ambele au un timp de înjumătățire scurt (n, — l oră), se leagă minim de proteine, prezintă un metabolism redus și sunt excretate în forme active în urină.



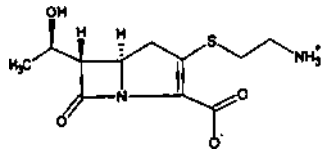
Tazobactam

Indicațiile aprobate pentru combinația piperacilină-tazobaclar includ tratamentul apendicitei, endometritei postpartum și bolii inflamatorii pelvine cauzate de *E. coli producătoare de /(-lactamaze* și *Bacteroides* spp., skai și infecții ale structurii pielii cauzate de)3-lactamasc-produ.' ing S. *aureus* și pneumonie cauzată de /Flaclanmsc-pn- l ducing tulpini de *H. influenzae.*

CARBAPENEME

tienamicina. Thienamicina este un nou /(-lactamic antihotic izolat și identificat mai întâi de cercetătorii de la Merci' din fermentarea culturilor de *Streptomyces cattlesa.* I: structura și configurația absolută au fost stabilite txt'- - spectroscopic și prin sinteză totală. [59, WI] Două trăsături stniciune ale tienamicinei sunt împărtășite cu sistemul de fuziune peniciline M- BICICLINE CEFALICOSPORINE. lactam și o grupare 3-carboxil atașată echivalent. În rest, tienamicinele reprezintă o parte semnificativă A din antibioticele /(-lactamice stabilite. Sistemul bio clic constă dintr-un carbapenem care conține o legătură M: între C-2 și C-3 (adică este o legătură 2-carbapencm. a Jxarbapc. în sistemul dublu).

structura creează o deformare a inelului considerabilă și crește reactivitatea /3-lactamei la reacțiile de deschidere a inelului. Lanțul lateral este unic în două privințe: este o grupare l-hidroxietil simplă în loc de lanțul lateral familiar acilamino și este orientat spre sistemul ciclic biciclic, mai degrabă decât să aibă orientarea fl obișnuită a penicilinelor și cefalosporinelor. Caracteristica rămasă este o funcție 2-aminoetiltioeter la C-2. Stereochimia absolută a tienamicinei a fost determinată a fi 5R:6S:8S. Mai multe antibiotice suplimentare înrudite structural au fost izolate din diverse *Streptomyces* spp., inclusiv cele patru epitienamicine, care sunt izomerice cu tienamicina la C-5. C-6. sau C-8, și derivaţi în care catena laterală 2-aminoetiltio este modificată.



Thienamycin

Thienamicina prezintă proprietăți antibacteriene remarcabile cu spectru larg in vitro. [61] Este foarte activ împotriva majorității bacteriilor aerobe și anaerobe Gram-pozitive și Gram-negative, inclusiv 5. *aureus, P. aeruginosa* și *B. frugilis.* În plus, este rezistent la inactivarea de către majoritatea /J-lactamazelor elaborate de bacteriile Gram-negative și Gram-pozitive și, prin urmare, este eficient împotriva multor tulpini rezistente la peniciline și cefalosporine. Rezistența la lactamaze pare să fie o funcție a lanțului lateral a-1-hidroxietil, deoarece această proprietate este pierdută în derivatul 6-nor, iar epi-tbicnamicinele cu stereochimia *S* prezintă rezistență variabilă la diferitele /3-lactamaze.

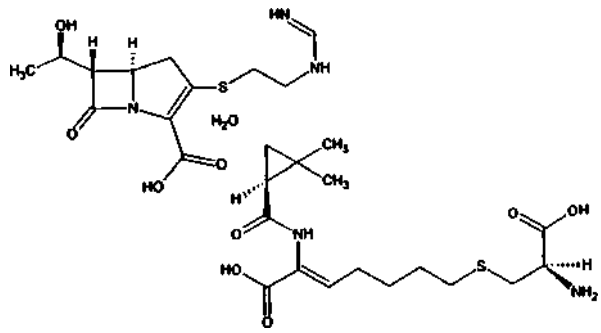
O proprietate nefericită a tienamicinei este instabilitatea sa chimică în soluție. Este mai susceptibil la hidroliză atât în soluțiile acide, cât și în cele alcaline decât majoritatea antibioticelor ^3-lactamice, din cauza naturii tensionate a sistemului său inelar fuzionat care conține o dublă legătură endociclică. În plus, pH-ul său optim stabil este între 6 și 7. tienamicina suferă o inactivare dependentă de concentrație. Se crede că această inactivare rezultă din aminoliza intermoleculară a ^-lactamei de către lanțul lateral de cisteamină a unei a doua molecule. Un alt neajuns este susceptibilitatea acestuia la inactivarea hi-Solitică prin dehidropeptidaza-I renală (DHP-1), [6]

ceea ce face ca acesta să aibă un timp de înjumătățire inacceptabil de scurt in vivo.

Imlpenem-Cilastatin, USP. Imipenemul este /V-formimidoiltienamicina, cel mai de succes dintr-o serie de derivați stabili din punct de vedere chimic ai tienamicinei în care gruparea amino primară este convertită într-o funcție de bază nenucleofilă . [63] Cilastatin este un inhibitor al DHP-I. Combinația (Primaxin) oferă o formă stabilă din punct de vedere chimic și enzimatic de tienamicină, care are proprietăți farmacocinetice utile clinic. Timpul de înjumătățire al medicamentului este totuși scurt *de 1h,*~- 1 oră) din cauza secreției tubulare renale de imipenem. Imipenemul păstrează proprietățile antibacteriene extraordinare cu spectru larg ale tienamicinei. Activitatea sa bactericidă rezultă din inhibarea sintezei peretelui celular asociată cu legarea la PBP Ib $_{și}$ 2. Imipenemul este foarte stabil la majoritatea ^3-lactamazelor. Este un inhibitor al /{-lactamazelor de la anumite bacterii Gram-negative rezistente la alte antibiotice ^3-lactamice, de exemplu, *P. aeruginosa, S. ntarcescens.* și *Entero bacter* spp.

Imipenem este indicat pentru tratamentul unei game largi de infecții bacteriene ale pielii și țesuturilor, căilor respiratorii inferioare, oaselor și articulațiilor și tractului genito-urinar, precum și al septicemiei și endocarditei cauzate de tulpinile de bacterii sensibile producătoare de /3-lactamaze. Acestea includ organisme aerobic Gram pozitive, cum ar fi *S. aureus. S. epidermidis,* enterococi și streptococi viridans; bacterii aerobe Gram negative, cum ar fi *E. coli, Klebsiella, Serratia, Pro videntia, Haemophilus, Citrobacter,* și *Proteus* spp. indol-pozitiv, *Morganella morganii. Acinetobacter* și *Enterobacter* spp. și *P. aeruginosa* și anaerobi precum *B. fragilis* și *Clostridium, Peptococcus. Peptidostreptococcus, Ettbacterium* și *Fusobacterium* spp. Unele *Pseu domonas* spp. sunt rezistenți, cum ar fi *P. maltophilia* și *P. cepacia,* la fel ca unii stafilococi rezistenți la meticilină. Im ipenem este eficient împotriva tulpinilor care nu produc/3-lactamaze ale acestor specii și altor specii bacteriene, dar sunt preferate alte antibiotice mai puțin costisitoare și la fel de eficiente pentru tratamentul infecțiilor cauzate de aceste organisme.

Combinația imipenem-cilastatină este comercializată ca pulbere sterilă destinată preparării soluțiilor pentru perfuzie intravenoasă. Astfel de soluții sunt stabile timp de 4 ore la 25°C și până la 24 de ore la frigider. Concomitent



Imipenem-Cllastatin

administrarea de imipenem și un antibiotic aminoglicozidic are ca rezultat activitate antibacteriană sinergică in vivo. Cele două tipuri de antibiotice sunt. cu toate acestea, incompatibil chimic și nu trebuie combinat niciodată în același flacon intravenos.

CARBAPENEMII DE INVESTIGAȚIE

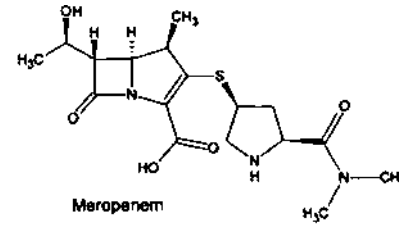
Spectrul extins de activitate antibacteriană asociată cu carbapcncms împreună cu rezistența lor la inactivarea de către majoritatea ^-lactamazelor fac din această clasă de ^-laclame o țintă atractivă pentru dezvoltarea medicamentelor. In proiectarea noilor carbapcncms. variațiile structurale sunt investigate cu obiectivul de a dezvolta analogi cu avantaje față de imipenem. Îmbunătățirile care sunt dorite în mod special includ stabilitatea la hidroliză catalizată de DHP-I. [62] stabilitate la mctallo-/3-laclamascs bacteriene ("carbapenemaze") [56] care hidrolizează imipenemul. activitate împotriva MRSA. [1] și potență crescută împotriva *P. aeruginosa,* în special tulpinile wçewtm-rcsistaM . Proprietățile farmacocinetice îmbunătățite , cum ar fi hioavtiilitatea orală și o durată mai lungă de acțiune, au primit până acum puțin accent în designul analogului carhapcnem.

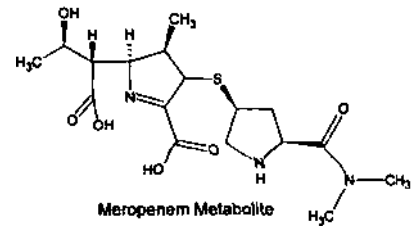
Studiile timpurii de structură-activitate au stabilit importanța critică a poziției J [2] a dublei hond. gruparea 3-carhoxil și lanțul lateral 6-«-hidroxietil atât pentru activitatea antibacteriană a hroad-spcctrum cât și pentru stabilitatea ^-lactamazei în carhapeneme. Modificările, prin urmare, s-au concentrat pe variațiile la pozițiile I și 2 ale nucleului carbapcneinei. Încorporarea unei grupări /î-metil în poziția I conferă carbapcneinei stabilitate la hidroliză cu DHP-1 renal. [65] Substituenții din poziția 2, totuși, par să afecteze în primul rând spectrul activității antibacteriene a carbapencm hy influențând pătrunderea în bacterii. Capacitatea carhapenemelor de a exista ca structuri zwitterionice (cum sunt exemplificate hy imipenem și biapencm). care rezultă din caracteristicile combinate ale unei funcții amină de bază atașate la poziția 2 și la gruparea 3-carboxil, poate permite acestor molecule să pătrundă în bacterii prin canalele lor porine încărcate.

Meropenem. Meropenem este un carbapenem de a doua generație care, până în prezent, a fost supus celei mai extinse evaluări clinice."* A fost recent aprobat ca Merrcm pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii multirezistente și pentru terapia empirică pentru infecții grave, cum ar fi meningita bacteriană, septicemia, pneumonia și peritonita. Meropenemul prezintă o potență mai mare împotriva bacteriilor Gram-negative și anaerobe decât imipenemul. dar este puțin mai puțin activ împotriva majorității speciilor Gram-pozitive . Nu este eficient împotriva MRSA. Meropenemul nu este hidrolizat de DHP-I și este rezistent la majoritatea ^-lactamazelor, inclusiv la câteva earbapeneinascs care hidrolizează carbapenemul.

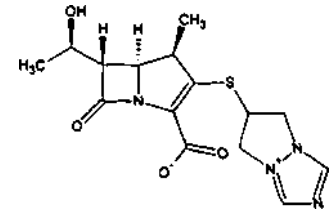
Ca imipenem. meropenemul nu este activ pe cale orală. Il este furnizat sub formă de pulbere liofilizată sterilă care se prepară în soluție salină normală sau soluție de dextroză 5% pentru administrare parenterală. Aproximativ 70 până la 80% din meropenemul nemodificat este eliminat prin urină după administrarea intravenoasă sau intramusculară. Restul este metabolitul inactiv format prin scindarea hidrolitică a inelului ^-lactamic. Incidența mai scăzută a nefrotoxicității meropenemului (comparativ cu imipenem) a fost corelată cu o stabilitate mai mare a acestuia la DHP-I și cu absența cilastatinului inhibitor DHP-I în

pregătirea. Meropenemul pare a fi mai puțin epileptogen decât imipenemul atunci când cei doi agenți sunt utilizați în tratamentul meningitei bacteriene.





Biapenem. Biapenem este un carbapenem mai nou de a doua generație, cu proprietăți chimice și microbiologice, similare cu cele ale meropenemului. [67] Tliu.s, are o activitate antibacteriană largă , care include majoritatea bacteriilor și anaerobilor Gram-negative și Gram-pozitive acrohice . Bia - penem este stabil la DHP-I [67] și rezistent la majoritatea maselor /3-lacta. [68] Se pretinde că este mai puțin sensibil la lactamaze meiall»-/t decât fie imipenem, fie meropenem. Este net activ pe cale orală.

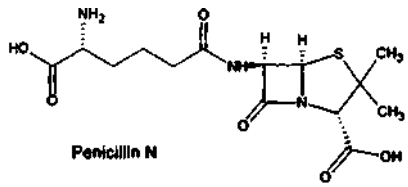


CEFALOSPORINE

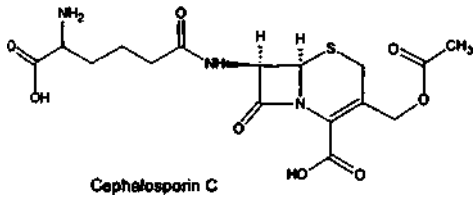
Context istoric

Cefalosporinele sunt antibiotice ^-lactamice izolate de brad *Cephalosporituii* spp. sau preparate semisintetic. M*i din antibioticele introduse din 1965 au fost «cefalosporine niisntetice. Interesul pentru *Cephalosporium* a început în 1945, odată cu descoperirea lui Giuseppe Brotzu că turi de C. *acremoniuni* au inhibat creșterea unei largi varietati de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative. Abrakr și Newton [68] „ în Oxford, după ce i s-a furnizat cultură, ciuperca în 1948. a izolat trei componente antibiotice principale: cefalosporină Pl. un steroid cu activitate antibacteriană minimă ' cefalosporină N. s-a descoperit mai târziu a fi identic cu sinnematin N (un derivat al penicilinei: acum derivat al penicilinei).

ullin N care fusese izolat anterior din *C. salmosynnema- iitm};* și cefalosporină C.



Penicillin N



Cephalosporin C

S-a descoperit că structura penicilinei N este acidul D-(4- jmino-4-carbi>xibutil)penicilanic. Aminoacidul '.dechain' conferă mai multă activitate împotriva bacanilor Gram-negativi, în special *a Salmonella* spp.. dar mai puțină activitate împotriva organismelor Gram-pozitive decât penicilina G. A fost folosit cu ușurință în studiile clinice pentru tratamentul febrei tifoide, dar nu a fost niciodată eliberat ca medicament aprobat.

Cefalosporina C s-a dovedit a fi un congener apropiat al penicilinei N. care conține un inel dihidrotiazin în locul inelului tia/olidinc al penicilinelor. În ciuda observației, cefalosporina C a fost rezistentă la *S. aureus /3-lactamaza, interesul față de ea nu a fost mare* , deoarece Mency sa antibacterian era inferior celui al penicilinei N și al [altor] peniciline. a provocat investigații care le cefalosporinele semisintelice de valoare medicinală. • Falionship-ul de 7-ACA și de derivații săi acil penicilinelor 6-APA și Sc amisintetice este evidentă [atât] cefalosporinele C cât și medicamentul de sinteză util din punct de vedere clinic . 7-ACA ca produse semiataice.

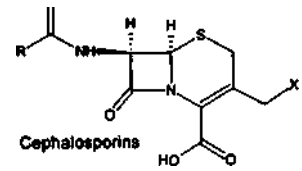
Nomenclatură

Nomenclatura ihechenică a cefalosporinelor este uşor ■re complexă chiar şi cea a penicilinelor din cauza 1 prezenței unei duble legături în ciclul dihidrotiazinic. Sistemul inel fuzionat 1" este desemnat de *Chemical Abstracts* ■5(hia-l-azabicyclo|4.2.0]oct-2-ene. În acest sistem, ceftohină este 3-(aceloximetil)-7-[2-(tienilacetil)amino]-8- ■>-5-lhia-1 - acid azabiciclo(4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylie. Amplificarea care păstrează o parte din natura sistematică, procedura *Chemical Abstracts* denumește sistemul de inele saturate cu oxigen lactam carbonil ; *tm (* cl ., *penam* pentru peniciline). J'-cefeme) pentru a desemna o poziție a dublei legături (în mod interesant, toate 2-ele cunoscute sunt inactive, probabil pentru că /3-lactama d< tulpina inelului necesară pentru a reacționa suficient.)

formele banalizate de nomenclatură de tipul celor care au fost aplicate penicilinelor nu sunt aplicabile în mod consecvent la denumirea cefalosporinelor din cauza variațiilor substituentului în poziția 3. Astfel, deși unele cefalosporine sunt denumite ca derivați ai acizilor cefalosporanici, această practică se aplică numai derivaților care au o grupă 3-acetoximetil.

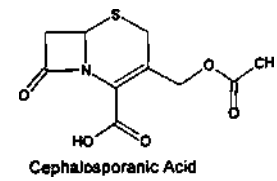
Derivate semisintetice

Până în prezent, modificările semisintetice mai utile ale nucleului 7-ACA de bază au rezultat din acilările grupării 7-amino cu diferiți acizi sau substituția nucleofilă sau reducerea grupării acctoxil. Relațiile structură-activitate (SAR) dintre cefalosporine par să fie paralele cu cele dintre peniciline în ceea ce privește gruparea acil. Totuși, prezența unei funcții acetoxil alilice în poziția 3 oferă un situs reactiv la care diferite structuri ale acidului 7-acilaminocefalosporanic pot fi ușor variate prin reacții de deplasare nucleofile. Reducerea 3-actoximetilului la un substituent 3-metil pentru a prepara derivații acidului 7-aminodesacelylcefalosporanic (7-ADCA) poate fi realizată prin hidrogenare catalitică, dar procesul utilizat în prezent pentru sinteza comercială a derivaților 7-ADCA implică rearanjarea sulfoxidului de penicilină corespunzător. [77] Poate că cea mai demnă dezvoltare de până acum este descoperirea că derivații 7-fenilglicil ai 7-ACA și în special 7-



Cephalosporins

Cepham



Cephalosporanic Acid

ADCA sunt activi pe cale orală.

La prepararea cefalosporinelor semisintetice, sunt căutate următoarele îmbunătățiri: *(a)* stabilitate crescută a acidului , *(b)* proprietăți farmacocinetice îmbunătățite, în special o absorbție orală mai bună, *(c)* spectru antimicrobian lărgit. *(d)* activitate crescută împotriva microorganismelor rezistente (ca urmare a rezistenței la distrugerea enzimatică, îmbunătățirea penetrației , afinitatea crescută a receptorilor etc.), *(e)* scăderea alergenității și *(f)* creșterea toleranței după administrarea parenterală .

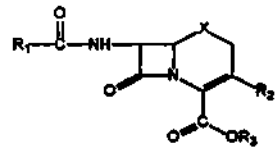
Structurile cefalosporinelor comercializate în prezent în Statele Unite sunt prezentate în Tabelul 10-4.

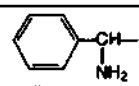
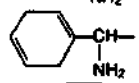
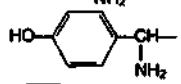
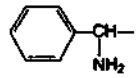
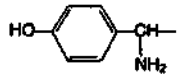
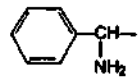
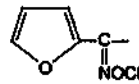
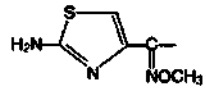
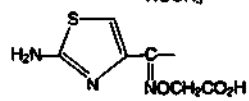
Degradarea chimică

Cefalosporinele experimentează o varietate de reacții de degradare hidrolitică a căror natură specifică depinde de

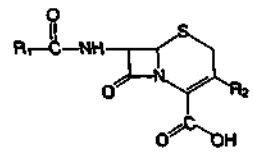
TABLE 10-4 Structure of Cephalosporins

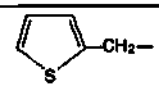
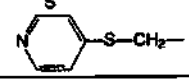
ORAL CEPHALOSPORINS



Generic Name	R_1	R_2	R_3	X
Cephalexin		—CH_3	—H	—S—
Cephradine		—CH_3	—H	—S—
Cefadroxil		—CH_3	—H	—S—
Cefaclor		—Cl	—H	—S—
Cefprozil		—CH=CHCH$_3$	—H	—S—
Loracarbef		—Cl	—H	—CH_2—
Cefuroxime axetil		—CH_2OCNH_2	—$CHOCCH_3$	—S—
Cefpodoxime proxetil		—CH_2OCH_3	—$CHOCOCH(CH_3)_2$	—S—
Cefixime		—C=CH_2	—H	—S—

PARENTERAL CEPHALOSPORINS



Generic Name	R_1	R_2
Cephalothin		—CH_2OCCH_3
Cephapirin		—CH_2OCCH_3

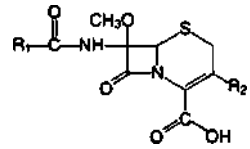
MBLE *10-4—Continuare*

Nume generic*	Ri	Ra
Wi/dlio		
Cdamandole	CH_2—	-CHaS-^ ^-CHj
Ccfonkid	Sau	—O CHASOaH
Ctfontnide		
Muoxin»	\— '"CHaNHa	(—CH2S— < Y N AHJCQSH
Cefotaxima	° NOCHa	-CHJOCNHJ
Ccfwoxime	P ---------- ° HaN-^ Lc- N ACASA	— CHAOCCHa
Ceftriaxonă	N ACASA	
Ceftazidimă	V NOCHa	-ChaS^N^O
Cefoperazonă	NN^ CHA-a devenit-COaH CHA HO-AA-EH- NH i=O (Uis	-CHaS-/ y CHA

(Continuare)

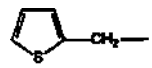
TABELUL 10-4 Structura cefalosporinelor— ***Continuare***

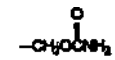
CEPHAMVCINS PARENTERALE



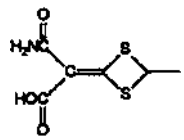
Nume generic

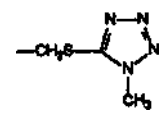
Cefoxitina



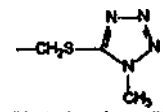


Cefntetan





Ccfmerazolc



structura uzuală (Tabelul 10-4).” Dintre derivații de acid 7-acilaminocefalosporanic, grupa 3-acetoxilmetil este cel mai reactiv site Lactonele desaclylcephalosporin, care sunt practic inactive în condiții acide (Fig. 10-5).

Funcționalitatea reactivă comună tuturor cefalosporinelor este /}-lactama. Se crede că hidroliza ^-lactamei din cefalospo rins dă inițial acizi cefalosporoici (în care gruparea R' este stabilă, de exemplu, R' = H sau heterociclu S) sau posibil acizi anhidrodesacetilcefalosporoici (pentru acizii 7-acilaminocefalosporoici). Nu a fost posibilă izolarea niciunuia dintre acești produse inițiale de hidroliză în sisteme apoase. Aparent, aceste tipuri de acid cefalosporanic suferă reacții de fragmentare care nu au fost pe deplin caracterizate. Studiile asupra metabolismului in vivo [74] al cefalosporinelor administrate oral, totuși, au demonstrat arilacetilglicinele și arilacetamidoetanolii, care se crede că se formează din arilacetilaminoacetaldehidele corespunzătoare prin oxidare și, respectiv, prin reducere metabolică. Aldehidele, fără îndoială, provin din hidroliza nonenzimatică a acizilor cefalosporoici corespunzători. Nu s-au găsit dovezi pentru deschiderea intramoleculară a inelului ^-lactamic de către oxigenul 7-acilamino pentru a forma oxazolone de tipul acidului penicilanic în cefalosporine. Al pH neutru până la alcalin, totuși, intramolecular aminoliza inelului ^-lactamic de către gruparea o-amino din derivații 7-ADCA cefaloglicina. cefradină. iar cefa droxil apare, formând derivați de diketopiccrazinc. [75] - [75] Thr poate apărea și formarea de dimeri și, eventual, polimeri din derivații 7-ADCA care conțin o grupare Camino în lanțul lateral acilainino, în special în soluții concentrate și la valori alcaline ale pH-ului.

Cefalosporine orale

Activitatea orală conferită de substituentul fenilglicil este atribuită stabilității acidului crescute a inelului lactam, rezultată din prezența unei grupări amino protonate pe porțiunea 7-acilamino a moleculei. Transportul mediat de purtător al acestor cefalospo rinuri zwitterionice asemănătoare dipeptidelor [5] este, de asemenea, un factor important în activitatea lor orală excelentă . Situația, deci, este analogă cu cea a a-ainino-bcnzilpenicilinelor (de exemplu, ampicilină). De asemenea, importantă pentru stabilitatea acidă ridicată (și, prin urmare, pentru o activitate orală bună) a cefalosporinelor este absența grupului lasabil în poziția 3. Astfel, în ciuda prezenței lanțului lateral fenilglicil în structura sa, derivatul acidului cefalosporanic cefalog licina este slab absorbit pe cale orală, probabil din cauza sol-volizei pH-ului scăzut al grupului stomacal3. Derivatul 3-hidroxil suferă lactonizare în condiții acide. Derivații 3-hidroxil și.în special. lactonele corespunzătoare sunt considerabil In - active in vitro decât cefalosporinele părinte. În general, derivații acil ai 7-ADCA prezintă potențe antibacteriene in vitro mai mici decât analogii corespunzători 7-ACA-.

Activitatea orală poate fi, de asemenea, conferită în anumite cefalospo rins prin esterificarea grupării acidului 3-carboxilic în esteri lipofili stabili la acid, care suferă hidroliză în

enzime. Cefalosporinele sunt semnificativ mai puțin sensibile decât toate penicilinele rezistente la /3-lactamaze la hidroliza de către enzimele din *S. aureus* și *Bacillus subtilis. Rezistența* la „ penicilinaza" a cefalosporinelor pare a fi o proprietate a sistemului ciclic biciclic cephcm, mai degrabă decât a grupării acil. În ciuda rezistenței naturale la /3-lactamaza stafilococică, diferitele cefalosporine prezintă variații considerabile în ratele de hidroliză ale enzimei. [77] Astfel, dintre mai multe cefalosporine testate in vitro, ccfalotina și cefox- itina sunt cele mai rezistente, iar cefaloridina și cefazolina sunt cele mai puțin rezistente. Aceleași funcționalități acil care implică rezistența la /3-lactamaze în peniciline, din păcate, fac cefalosporinele practic inactive împotriva *S. aureus* și a altor bacterii Gram-pozitive.

/3-lactamazele elaborate de bacteriile Gram-negative prezintă un tablou extrem de complex. Au fost identificate și caracterizate peste 100 de enzime diferite din diferite specii de bacili Gram negativi, [75] care diferă mult ca -specificitate pentru diferite antibiotice /3-lactamice. Majoritatea acestor enzime hidrolizează penicilina G și ampicilina mai repede decât cefalosporinele. Cu toate acestea, unele /3-lactamasc inductibile aparținând grupului C sunt „ccfalosporinaze". care hidrolizează mai rapid cefalosporinele. Inactivarea hy /3-lactamazelor este un factor important în determinarea rezistenței la cefalosporine în multe tulpini de bacili Gram negativi.

Introducerea substituenților polari în fragmentul aminoacil al cefalosporinelor pare să confere stabilitate unor /3-lactamasc. [78] Astfel, ccfamandol și ccfonicid. care conțin o grupare a-hidroxifenilacctil (sau mandoil) și ceforanidă. care are o grupare o-aminofcnil acetil, sunt rezistente la câteva /3-lactamaze. Factorii sterici pot fi, de asemenea, importanți deoarece cefoperazona, un acilureidoccpha-losporina care conține aceeași grupare 4-etil-2,3-dioxo-l-piperazinilcarbonil prezentă în piperacilină, este rezistentă la multe /3-lactamaze. În mod ciudat, piperacilina este hidrolizată de majoritatea acestor enzime.

Două caracteristici structurale conferă o rezistență generală la /3-lactamaze printre cefalosporine: *(a)* o funcție alcoximino în gruparea aminoacil și *(b)* un substituent metoxil în poziția 7 a nucleului cephcm având *o* stereochimie . Structurile mai multor cefalosporine rezistente la /3-lactamaze, inclusiv cefuroxima. cefotaxima, cettizoxima. și ceftriaxona, prezintă o grupare metoximino acil, fl Rezistența la lactamaze este îmbunătățită modest dacă substituentul oximino prezintă, de asemenea, o funcție polară, ca în ceftazidimă, care are un substituent acid 2-metilpropionic pe gruparea mi mino . Atât proprietățile sterice, cât și cele electronice ale grupării al koximino pot contribui la rezistența /3-lactamazei conferită de această funcționalitate, deoarece izomerii *syn* sunt mai puternici decât izomerii *anti* . [78] /3-Mctoxilcefalosporine rezistente la 7a-lactamaze. numite și ccphamycins pentru că sunt derivate din ccphaniycin C (un antibiotic izolat din *Streptomyces),* fiind reprezentat de cefoxitin, cefotctan. ccfmetazol. și moxalactama 1-oxoccfalosporină. care se prepară prin sinteză totală.

Hidroliza de bază sau /3-lactamasc-catalizată a cephalospo- rinsurilor care conțin o grupare scindabilă bună în poziția 3' este însoțită de eliminarea grupării scindabile. Procesul enzimatic are loc într-un mod treptat, începând cu formarea unei stări de tranziție tetraedrice, care se prăbușește rapid într-un intermediar acylenzymc (Fig. 10-6). Astfel, intermediarul poate fie supus hidrolizei pentru a elibera enzima (calea I), fie poate suferi eliminarea grupării fugare pentru a forma o enzimă acil relativ stahlc cu un conjugat.

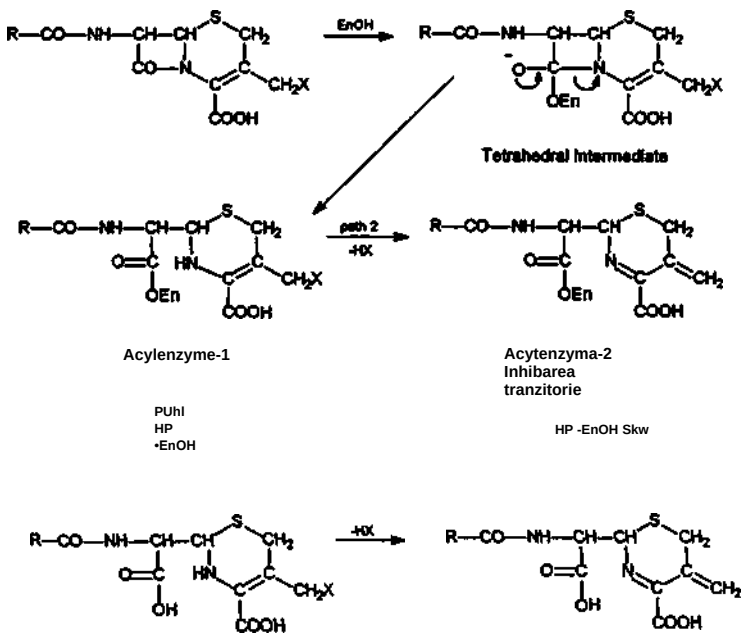


Figura 10-6 ■ Inhibarea *flAi:* mase de către cefalosporine

structura iminei (pusul 2). Din cauza stabilității intermediarului acil-enzimei, calea 2 duce la inhibarea tranzitorie a enzimei. Faraci și Pratt [79,79,1] au arătat că cefalotina și cefoxitina inhibă anumite /3-lactamaze prin acest mecanism . în timp ce analogii lipsiți de un grup 3' ieșitor nu au.

Cefalosporine antipseudomonale

Speciile de *Pseudomonas,* în special *P. aeruginosa,* reprezintă o problemă specială de sănătate publică din cauza omniprezentei lor în mediu și a tendinței lor de a dezvolta rezistență la antibiotice, inclusiv /3-lactaminele. Mecanismele primare de rezistență la /3-lactamice par să implice distrugerea antibioticelor de către /3-lactamasc și/sau interferența cu penetrarea acestora prin învelișul celular. Aparent, nu toate cefalosporinele rezistente la ^-lactamaze pătrund în învelișul celular al *P. aeruginosa,* ca doar cefoperazona. moxalac- tam. cefotaximă, ceftizoximă. ceftriaxona și ceftazidima au activitate antipseudomonală utilă. Două cefalosporine, moxaluctam și cefoperazonă. conțin aceleași funcționalități polare (de exemplu, carboxi și W-acylureido) care facilitează pătrunderea în *Pseudomonas* spp. de peniciline (vezi tarbenicilină, ticarcilină și piperacilină). Din păcate, tulpini de *P. aeruginosa* rezistente la cefoperazonă și cefotiume au fost găsite în izolate clinice.

Reacții adverse și interacțiuni medicamentoase

La fel ca rudele lor apropiate, penicilinele, antibioticele cefalosporine sunt compuși comparativ netoxici care, din cauza acțiunilor lor selective asupra enzimelor de reticulare a peretelui celular, prezintă o toxicitate foarte selectivă față de bacterii. Cele mai frecvente reacții adverse la cefalosporine sunt reacții alergice și de hipersensibilitate. Acestea variază de la erupții cutanate ușoare până la reacții anafilactice care pun viața în pericol. Se crede că reacțiile alergice apar MAI puțin frecvent la ccfilosporine decât la peniciline. Problema sensibili- si încrucișate între cele două clase de ^lactame este foarte complexă, incidența lovită este considerată a fi foarte scăzută (estimată la 3 până la 7%). Medicul care se confruntă cu decizia de a nu administra o cefalosporină unui pacient cu o alergie la penicilină trebuie să cântărească mai mulți factori, inclusiv severitatea bolii tratate, eficacitatea și siguranța terapiilor alternative și severitatea răspunsurilor alergice anterioare la peniciline.

Cefalosporinele care conțin un fragment W-metil-5-tiotetrazol MTT) în poziția 3 (de exemplu, ccfamandolc. cefotetan. refmetazol. moxalactam. și cefoperazonă) au fost afectate de o incidență mai mare a hipoprotrombinemiei decât grupele care lipsesc cefalosporinele. Acest efect, care .'a intensificat și poate duce la sângerare severă la pacienții cu stare nutrițională pw, debilitare, ■zpy gastrointestinal recent. boala hepatică, sau insuficiența renală, se datorează aparent »inhibării vitaminei K – care necesită enzime implicate în decarboxilarea reziduurilor de acid glutamic din factorii de coagulare ILVII, IX. și X la grupul MTT. [80] Tratamentul cu vita- MK restabilește timpul de protrombină la normal la pacienții tratați cu cefalosporine care conțin MTT. Profilaxia săptămânală cu vitamina K a fost recomandată pacienților cu risc ridicat care urmează tratament cu astfel de agenți. Cefalosporinele din grupul MTT nu trebuie administrate pah -URILOR care primesc anticoagulant oral sau terapie cu heparină, din cauza posibilului sinergism cu aceste medicamente.

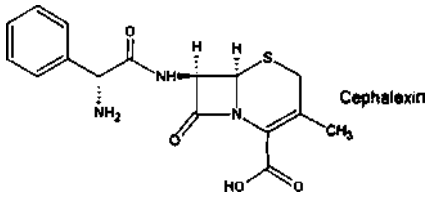
Grupul MTT a fost, de asemenea, implicat în intoleranța la alcool asociată cu anumite cefalosporine injectabile: ccfamundol. cefotetan. ccfmetazolc. si zona cefopera . Astfel, reacțiile asemănătoare disulfiramului, atribuite acumulării de acetaldehidă și care rezultă din inhibarea aldehiddehidrogenazei, au catalizat oxidarea etanolului de către cefalosporinele care conțin MTT. [81] poate apărea la pacienții care au consumat alcool înainte, în timpul sau la scurt timp după cursul terapiei.

Clasificare

Cefalosporinele sunt împărțite în agenți de prima, a doua, a treia și a patra generație, în funcție de timpul lor de descoperire și de proprietățile lor antimicrobiene (Tabelul 10-5). În general, progresia de la prima la a patra generație este asociată cu o lărgire a spectrului antibacterian Gram-negativ, o anumită reducere a activității împotriva organismelor Gram-pozitive și o rezistență sporită la /3-lactamaze. Cefalosporinele individuale diferă în proprietățile lor farmacocinetice , în special, aceste diferențe de legare la proteinele plasmatice și timpul de înjumătățire nu sunt evidente.

Produse

Cefalexină, USP. Cefalexină. Acid 7a-(D-amino-a-fenil-acetamido)-3-metilccphcmcarboxilic (Keflex, Kef- oral). a fost conceput în mod intenționat ca o cefalosporină semisintetică activă pe cale orală . -Inactivarea orală a cefalosporinelor a fost pusă pe seama a două cauze: instabilitatea inelului ^-lactamic la hidroliza acidă (cefalotină și cefaloridinc) și solvoliza sau transformarea microbiană a grupului 3-metilactoxi (cefalotina. cefaloglicina). Gruparea a-amino a cefalexinei o face stabilă la acid, iar reducerea 3-acetoximetilului la o grupare metil ocolește reacția la acel loc.



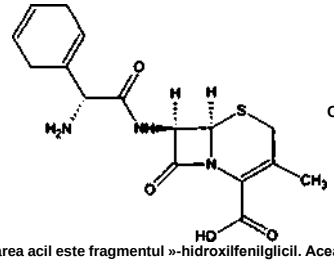
Cefalexina apare ca un monohidrat cristalin alb. Este liber solubil în apă, rezistent la acid și se absoarbe bine pe cale orală. Alimentele nu interferează cu absorbția lor. Fiind cauza unei legături minime de proteine și a excreției renale aproape exclusive, cefalexina este recomandată în special pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar. Este, de asemenea, uneori folosit pentru infecțiile tractului respirator superior. Spectrul său de activitate este foarte asemănător cu cel al cefalotinei și al ccphaloridinei. Cefalexina este ceva mai puțin puternică decât acești doi agenți după administrarea parenterală și. prin urmare, este inferioară acestora pentru tratamentul infecțiilor sistemice grave.

Cephradine, USP. Cefradina (Anspor. Vclosef) este singurul derivat de cefalosporină disponibil atât sub formă de dozare orală, cât și par enterală, (seamănă foarte mult cu cefalexină din punct de vedere chimic (poate fi privită ca o substanță parțial hidrogenată).

TABELUL 10-5 Clasificarea și proprietățile cefalosporinelor

Cefalosporină	Generaţie	Calea de administrare	Rezistent la adăugare	Legarea proteinelor plasmatice (%)	Rezistenta la ß-lactamaze	Spectrul de activitate	Activitate antIpseudo-monală
Cephulexină	Primul	Oral	Da	5-15	Sărac	Larg	Nu
Cefradina	Primul	Orală, parenterală	Da	8-17	Sărac	Larg	Nu
Cefadroxil	Primul	Oral	Da	20	Sărac	Larg	Nu
Ccphalothin	Primul	Parenteral	Nu	65-80	Sărac	Impletitura	Nu
Ccphupirin	Primul	Parenteral	Nu	40-54	Sărac	Larg	Nu
Cclazxilin	Primul	Parenteral	Nu	70-86	Sărac	Larg	Nu
Cefaclor	Doilea	Oral	Da	22-25	Sărac	Impletitura	Nu
Loracarbef	Doilea	Oral	Da	25	Sărac	Larg	Nu
Ccfprozil	Doilea	Oral	Da	3ft	Sărac	Larg	Nu
Cefamandole	Doilea	Parenteral	Nu	56-78	Slab spre mediu	Extins	Nu
Ccfonicid	Doilea	Parenteral	Nu	W	Slab spre mediu	Extins	Nu
Cccforanidc	Doilea	Parenteral	Nu	80	Medie	Extins	Nu
Cefoxitina	Doilea	Parenteral	Nu	13-22	Bun	Extins	N,>
Cefotctan	Doilea	Parenteral	Nu	78-91	Bun	Extins	Nu
Cefmctazol	Doilea	Parenteral	Nu	65	Bun	Extins	Nu
Cefuroxim"	Doilea	Orală, parenterală	Ycs/nr	33-50	Bun	Extins	Nu
Cefpodoxima	Doilea	Oral	Da	25	Bun	Extins	Nu
Cefixim	— Hurd	Oral	Da	65	Bun	Extins	Nu
Cafopcru/ame	Titi rd	Parenteral	Nu	82-93	Medie la gtx>d	Extins	Da
Cefotaxima	Treilea	Parenteral	Nu	30-51	Bun	Extins	Da
Cefü/oximă	Treilea	Parenteral	Nu	30	Bun	Extins	Da
Ccllrkwittw	Treilea	Parenteral	Nu	„IP95	Bun	Extins	Da
Ceftazidimă	'Treilea	Patenteral	Nu	80-90	Bun	Extins	Da
Ceftibuten	Treilea	Oral	Da	«»	G <wxl	Extins	Nu
Cefepime	Patrulea	Parenteral	Nu	16-19	Bun	Extins	Da
Cefpiromc	Patrulea	Parenteral	Nu	—	Bun	Extins	Da>

cinci de cefulexin) și Ins proprietăți antibacteriene și farmacocinetice foarte asemănătoare.



Cephradine

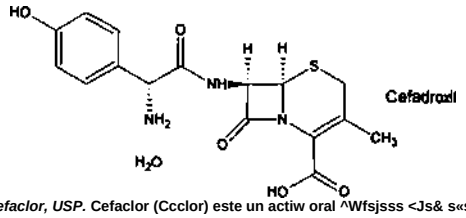
gruparea acil este fragmentul »-hidroxilfenilglicil. Această liră de cum este absorbită bine după administrarea orală la niveluri plasmatice aurite care

Apare ca un hidrat cristalin care este ușor solubil în apă. Cefradina este stabilă la acid și este absorbită aproape complet după administrarea orală. Se leagă minim de proteine și se excretă aproape exclusiv prin rinichi. Il este recomandat pentru tratamentul infecțiilor necomplicate ale tractului urinar și ale tractului respirator superior cauzate de organisme susceptibile. Cephradina este disponibilă atât sub formă de dozare orală, cât și parenterală.

Cefadroxil, USP. Cefadroxil (DuriceO este un ac- W '«sss^tas. hssNtsssx \V\ -hS£JkS's'iisJsW\-

ajung la 75 până la 80% din cele ale unei doze egale de cefalexină, analogul său structural apropiat. Principalul avantaj revendicat pentru cefadroxil este durata sa de acțiune oarecum prelungită, care permite administrarea o dată pe zi. Hr durata prelungită de acțiune a acestui compus este legată de excreția urinară relativ lentă a medicamentului în comparație cu alte cefalosporine, dar baza pentru aceasta rămâne cerneala explicată

complet. Spectrul antibacterian al actiotului și indicațiile terapeutice ale cefadroxilului sunt foarte asemănătoare cu cele ale cefalexinei și cefradinei. I>-/>-hidroxifenilglicil izomerul este mult mai activ decât izomerul L .

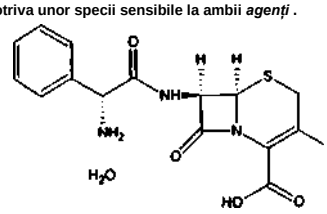


Cefadroxil

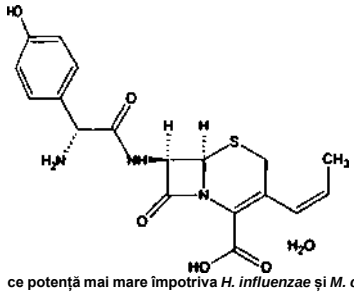
Cefaclor, USP. Cefaclor (Ccclor) este un actiw oral ^Wfsjsss <Js& s«s.

VÜS»JIK«Ä **în**

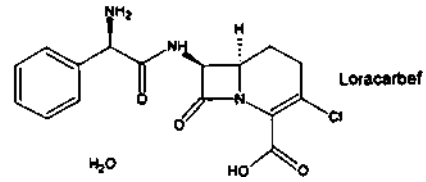
Piața americană în 1979. Diferă structural de cefalexina prin faptul că gruparea 3-mctil a fost înlocuită cu un atom de clor. Il este sintetizat din esterul 3-metilenccpham sulfoxid corespunzător prin ozonoliză, urmată de halogenarea jS-ketocstcr rezultat.* [2] Esterii 3-metil-cnccepham sulfoxid sunt preparați prin rearanjarea derivatului corespunzător al acidului 6-acilaminopenicilanic . Cefaclor este moderat stabil în acid și obține o absorbție orală suficientă pentru a asigura niveluri plasmatice eficiente (egale cu aproximativ două treimi din cele obținute cu cefalexină). Compusul este aparent instabil în soluție, deoarece aproximativ 11% din activitatea sa antimicrobiană se pierde în 2 ore în serul a)7 ⁚ C." Spectrul de activitate antibacterian este similar cu cel al cefalexinei, dar se pretinde că este mai puternic împotriva unor specii sensibile la ambii *agenți* .



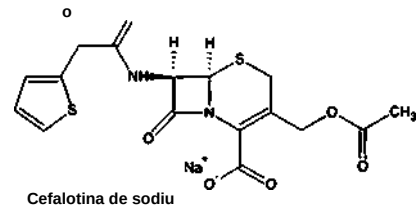
Cefprozil, USP. Cefprozil (Cefzil) este o cefalosporină de a doua generație activă pe cale orală, care este similară ca structură, fără spectru alihactcrial, cu ccfadroxil. Absorbția orală este excelentă (biodisponibilitatea orală este de aproximativ 95%) și nu este afectată de antiacide sau antagoniști hislaminc . H. Cefprozilul prezintă o activitate in vitro mai mare împotriva streptococilor. *Neisse- riu* spp.. și *S. aureus* decât face cefadroxil. De asemenea, este mai retrăiat decât cefalosporinele de prima generație împotriva membrilor familiei Enterobacteriaceae, cum ar fi *E. coli. Klebli-lidla* spp.. *P. rnirabilis.* și *Citrabacier* spp. Soția cu plasmă de 1,2 până la 1,4 ore permite dozarea de două ori pe zi pentru tratamentul majorității infecțiilor respiratorii și ale tractului mnar dobândite în comunitate cauzate de organisme susceptibile.



ce potență mai mare împotriva *H. influenzae* și *M. catarrhalis.* inclusiv tulpini producătoare de jS-lactamasc. Spre deosebire de cefaclor, care se degradează în scrum uman, lor acarbef este stabil din punct de vedere chimic în plasmă. Se absoarbe bine pe cale orală. Absorbția orală este întârziată de alimente. Timpul de înjumătățire în plasma is about 1 hour.



Cefalotina de sodiu, USP. Cefalotina de sodiu (Ke-flin) apare ca o pulbere cristalină albă, care este practic inodoră. Il este liber solubil în apă și insolubil în majoritatea solvenților organici. Deși a fost descris ca un compus antibacterian cu spectru larg, nu este în aceeași clasă cu tetraciclinele. Spectrul său de activitate este mai larg decât cel al penicilinei G și mai asemănător cu cel al ampicilinei. Spre deosebire de ampicilină, cefalotina este rezistentă la penicilinaza produsă de *S. aureus* și oferă o alternativă la utilizarea penicilinelor rezistente la penicilinază pentru tratamentul infecțiilor cauzate de astfel de tulpini.



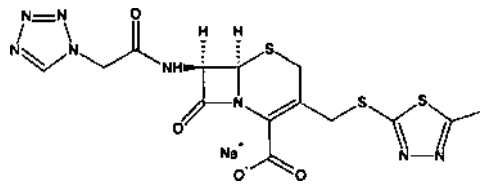
Cefalotina de sodiu

Cefalotina este slab absorbită din tractul gastrointestinal și trebuie administrată parenteral pentru infecțiile sistemice . Este relativ netoxic și stabil la acid. Se excretă rapid prin rinichi: aproximativ 60% se pierde în 6 ore de la administrare. Au fost raportate dureri la locul injectării intramusculare și tromboflebită după injectarea intravenoasă . Au fost observate reacții de hipersensibilitate și există unele dovezi de sensibilitate încrucișată la pacienții despre care s-a observat anterior că sunt sensibili la penicilină.

Cefazolin de sodiu, steril, USP. Cefazolina (Ancef. Kefzol) este una dintr-o serie de cefalosporine semisintetice în care funcția acetoxi C-3 a fost înlocuită cu un heterociclu care conține tiol - aici. 5-metil-2-tio-1.3.4-tiadiazol. Conține, de asemenea, gruparea oarecum neobișnuită de acilare tetrazol-lacetil. Cefazolin a fost eliberat în 1973 ca o sare de sodiu solubilă în apă. Este activ numai prin administrare parenterală.

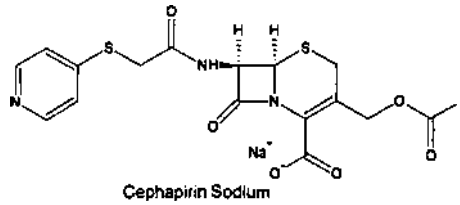
Cefazolin oferă niveluri mai mari de scrum, clearance renal mai lent și un timp de înjumătățire mai lung decât alte cefalosporine de prima generație. Se leagă de proteine în plasmă în proporție de aproximativ 75%, o valoare mai mare pentru majoritatea celorlalte cefalosporine. Studiile in vitro și clinice timpurii sugerează că cefazolina este mai activă împotriva bacililor Gram-negativi, dar mai puțin activă împotriva cocilor Gram-pozitivi decât cefalotina sau ccph-aloridina. Ratele de apariție a tromboflebitei după injectarea intravenoasă și durerea la locul injectării intramusculare par a fi cea mai scăzută dintre cefalosporinele parenterale .

Loracarbef, USP. Loracarbef (Lorabid) is the first of a cries of carbacephems prepared by total synthesis to be ouduced." Carbacephems are isosteres of the cephalospo- nn (or J'-cephcm) antibiotics in which the I-sulfur atom to been replaced by a methylene (CH_2) group. Loracarbef s isosteric with cefaclor and has similar pharmacokinetic nd microbiological properties. Thus, the antibacterial speesm of activity resembles that of cefaclor, but it has some

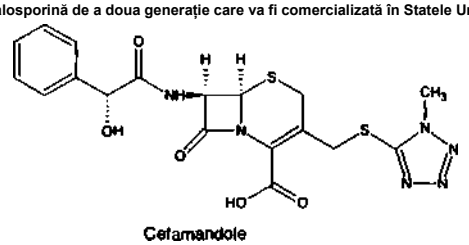


Cefazolin Sodium

Cefapirină de sodiu, sterilă, USP. **Cefapirina (Ccfadyl) este un derivat scmisynthctic 7-ACA eliberat în Statele Unite în 1974. Seamănă foarte mult cu cefalotina în proprietățile chimice și farmacocinetice. Ca și cefalotina, cefapirina este instabilă în acid și trebuie administrată par enteral sub formă de soluție apoasă de sare de sodiu. Se leagă moderat de proteine (45 până la 50%) în plasmă și este eliminată rapid de rinichi. Cefapirina și cephalothin sunt foarte asemănătoare ca spectru și potență antimicrobiene. Rapoartele contradictorii cu privire la apariția relativă a durerii la locul injectării și tromboflebita după injectarea intravenoasă de cefapirină și cefalotină sunt dificil de evaluat pe baza datelor clinice disponibile.**



Cefamandole Nafate, USP. **Cefaniandol (Mandol) nafate este esterul formiat al cefamandolului. o cefalosporină semisintetică care încorporează acizi D-mandelici ca porțiune acil și un heterociclu care conține tiol (5-tio-l,2,3,4-tetrazol) în locul funcției acetoxil pe atomul de carbon C-3 metilen. Esterificarea grupării a-hidroxil a funcției r>-mandeloil depășește instabilitatea cefaniandolului în formele de dozare în stare solidă [85] și asigură concentrații satisfăcătoare ale antibioticului părinte in vivo prin hidroliza spontană a esterului la pH neutru până la alcalin. Cefamandol este prima cefalosporină de a doua generație care va fi comercializată în Statele Unite.**



Fragmentul D- mandeloil al cefamandolului pare să confere rezistență la câteva /3-lactanaze. deoarece unele producătoare de /3-lactamaze. Bacteriile Gram-negative (în special Enterobactcriaceae) care prezintă rezistență la cefazolină și alte

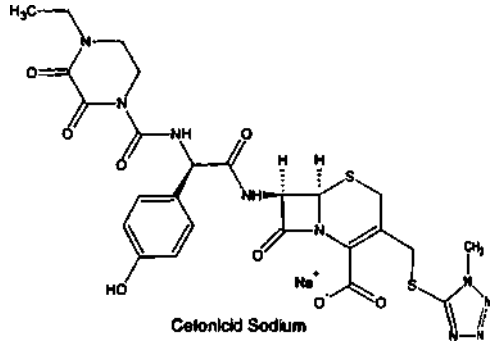
cefalosporinele de generație sunt sensibile la cefamandol. În plus. este activ împotriva unor tulpini rezistente la ampicilină de *Neisseria* și *Haemophilus* spp. Deși rezistența la /3-lactamaze poate fi un factor în determinarea sensibilității tulpinilor bacteriene individuale la cefamandol, un studiu timpuriu [86] a indicat că alți factori, cum ar fi permeabilitatea și activitatea intrinsecă, sunt frecvent mai importanți. Izomerul L-mandeloil este semnificativ mai puțin activ decât izomerul i>.

Cefamandol nafatul este foarte instabil în soluție și se hidrolizează rapid pentru a elibera cefamandol și formiat. Cu toate acestea, nu există nicio pierdere a potenței atunci când astfel de soluții sunt păstrate timp de 24 de ore la temperatura camerei sau până la 96 de ore când sunt refrigerate. Oxidarea cu aer a formiatului eliberat la dioxid de carbon poate determina acumularea presiunii în flaconul de injecție.

Cefonicid de sodiu, steril, USP. **Monocidul este o cefalosporină de a doua generație care este similară structural cu ccfamandol, cu excepția faptului că conține o grupare de acid metan sulfonic atașată la poziția Nl a inelului tetrazoic. Spectrul antimicrobian și stabilitatea limitată /3-lactamasc a cefonicidului sunt în esență identice cu cele ale cefamandolului.**

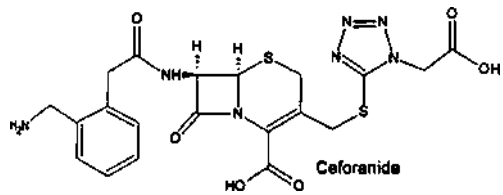
Cefonieid este unic printre cefalosporinele de a doua generație prin faptul că are un timp de înjumătățire neobișnuit de lung de aproximativ 4,5 ore. Legarea ridicată a proteinelor plasmatice cuplată cu secreția tubulară renală lentă sunt aparent responsabile pentru durata lungă de acțiune. În ciuda fracției mari de medicament legat în plasmă, ccfonicidul este distribuit în fluidele și țesuturile corpului, cu excepția lichidului cefalorahidian.

Cefonicidul este furnizat ca o sare disodica foarte solubila in apa, sub forma unei pulberi sterile care trebuie reconstituita pentru injectare. Soluțiile sunt stabile timp de 24 de ore la 25°C și se fixează 72 de ore când sunt refrigerate.



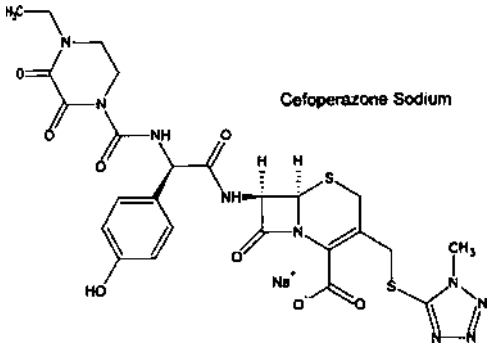
Ceforanid, steril, USP. **Ccforanida (Precef) a fost aprobată pentru utilizare clinică în Statele Unite în 1984. Este clasificată ca o cefalosporină de a doua generație deoarece proprietățile antimicrobiene sunt similare cu cele ale cefamandolului. Prezintă o potență excelentă împotriva majorității membrilor familiei Ik Enterobacteriaccac, în special *K. pneumoniae, E mirabiliscoli* , *P.* și *Enterobacter cloacae. Cu toate acestea,* este mai puțin acli« decât cefamandolul împotriva *H. influenzae* .**

Durata de acțiune a ccforanidei se află între tu de cefamandol și cefonicid. Are un timp de înjumătățire în ser de



aproximativ 3 ore, permițând dozarea de două ori pe zi pentru majoritatea indicațiilor . Ceforunida este furnizată sub formă de sare dizoială cristalină sterilă. Soluțiile parenterale sunt stabile timp de 4 ore la 25°C și până la 5 zile când sunt refrigerate.

Cefoperazonă sodică, sterilă, USP. **Cefoperazone iCefobid) este o cefalosporină antipseudomonală de a treia generație, care seamănă chimic și microbiologic cu piperacilină. Este activ împotriva multor tulpini de *P. aeruginosa. Proteus* spp. indol-pozitiv .. *Eaterobaeter* spp.. și S. *marc-tscens* care sunt rezistente la cefamandol. Il este mai puțin activ decât cefalotina împotriva bacteriilor Gram-pozitive și mai puțin activ decât cefamandolul împotriva majorității Eitterobacteriaceae. ca piperacilina, cefoperazona este hidrolizată de multe dintre ^lactamazele care hidrolizează penicilinele. Spre deosebire de piperacilină, totuși, este rezistentă la unele (dar nu la toate) masele ^-lacta care hidrolizează cefalosporinele.**

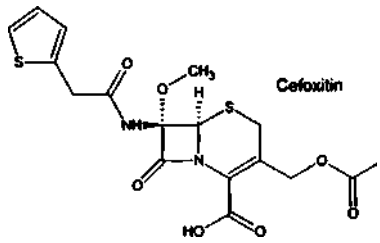


Cefoperazona este excretată în principal în bilă. Disfuncţia hepatică poate afecta eliminarea acesteia din organism. Deşi doar 25% din antibioticul gratuit este recuperat în urină, concentraţiile urinare sunt suficient de mari pentru a fi eficiente în gestionarea infecţiilor tractului urinar cauzate de vganisme susceptibile. Timpul de înjumătăţire relativ lung (2 ore) permite doza- Bg de două ori pe zi. Soluţiile preparate din sare cristalină de diu sunt stabile până la 4 ore la temperatura camerei. Dacă sunt refrigerate, vor rezista 5 zile fără pierderi apreciabile ale potenţei.

Cefoxitin de sodiu, steril, USP. Cefoxitin (Mefoxin) este un derivat semisintetic obţinut prin modificarea .tphamycin C. o cefalosporină izo Jal substituită cu 7a-ntetoxi, independent de diferite *Streptomwes* , prin grupuri de cercetare din Japonia [87] şi Statele Unite. Deşi este mai puţin Kent decât cefalotina împotriva bacteriilor Gram-pozitive şi ielantandol împotriva majorităţii Enterobacteriaceae. cefoxi-ul este eficient împotriva anumitor tulpini de bacterii Gram-negative.

cili (de ex. *E. coli. K. pneumoniae, Providencia* spp., *S. marcescens. Proteus* spp. indol-pozitiv . şi *Bacteroides* spp.) care sunt rezistenţi la aceste cefalosporine. De asemenea, este eficient împotriva *S. aureus* şi *N. gonorrhoeae rezistente la penicilină.*

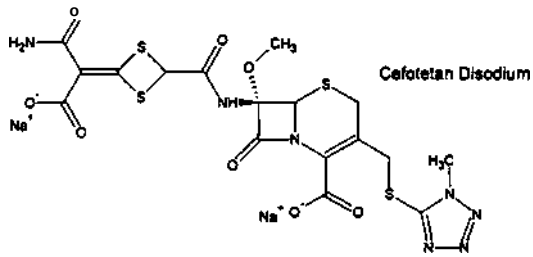
Activitatea cefoxitinei şi a cefamicinelor. în general, împotriva tulpinilor bacteriene rezistente se datorează rezistenţei lor la hidroliză de către ^-lactamazele conferite de substituentul 7a-metoxil. [88] Cefoxitina este un inhibitor competitiv puternic al multor ^-lactamaze. Este, de asemenea, un inductor puternic al ^-lactamazelor mediate cromozomial. Tentaţia de a exploata proprietăţile cefoxitinei de inhibare a /3-lactamazei prin combinarea acesteia cu antibiotice ^-lactamice labile /3-lactamazei ar trebui temperată de posibilitatea de antagonism. De fapt, staniul cefoxi antagonizează acţiunea cefamandolului împotriva *E. cloacae* şi a carbenicilinei împotriva *P. aeruginosa.* [m] Cefoxitina singură este în esenţă ineficientă împotriva acestor organisme.



Proprietăţile farmacocinetice ale cefoxitinei seamănă cu cele ale cefamandolului. Deoarece timpul său de înjumătăţire este relativ scurt, cefoxitina trebuie administrată de 3 sau 4 ori pe zi. Soluţiile de sare de sodiu destinate administrării parenterale sunt stabile timp de 24 de ore la temperatura camerei şi o săptămână dacă sunt refrigerate . Substituţia 7<bMctoxil stabilizează, într-o oarecare măsură, ^-lactama la hidroliza alcalină.

Rolul principal al cefoxitinei în terapie pare să fie pentru tratamentul anumitor infecţii anaerobe şi mixte aerob-anaer obice. De asemenea, este utilizat pentru a trata gonoreea cauzată de tulpini producătoare de ^-lactamaze. Este clasificat ca agent de a doua generaţie datorită spectrului său de activitate.

Cefotetan disodic. Cefotetanul (Cefotan) este o cefalosporină de a treia generaţie care este similară structural cu cefox- itina. Ca şi cefoxitina, cefotetanul este rezistent la distrugerea de către ^-lactamaze. Este, de asemenea, un inhibitor competitiv al multor lactamaze şi provoacă inactivarea tranzitorie a unora dintre aceste enzime. Se raportează că cefotetanul face sinergie cu ^-lactamele sensibile la mase ^-lactamine dar. spre deosebire de cefoxitina, nu pare să provoace antagonism.' [8] '



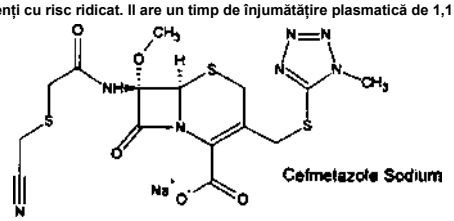
Spectrul antibacterian al cefotetanului seamănă foarte mult cu cel al cefoxitinei. Este. cu toate acestea, în general mai activ împotriva

S. aureus și membrii familiei Enterobactcriaccae sensibili la ambii agenți. De asemenea, prezintă o potență excelentă împotriva *H. influenzae* și *N. gonorrhoeae,* inclusiv a tulpinilor producătoare de /3-lactamaze. Ccfotctan este puțin mai puțin activ decât cefoxitina împotriva *B.fragilis* și a altor anaerobi. *Enterobac ter* spp. sunt in general rezistente la ccfotctan. iar medicamentul este fără efect împotriva *Pseudomonas* spp.

Cefotetanul are un timp de înjumătățire relativ lung de aproximativ 3,5 ore. Se administrează pe o schemă de dozare de două ori pe zi. Este excretat în mare parte nemodificat prin urină. Soluțiile apoase pentru administrare parenterală mențin potența timp de 24 de ore la 25°C. Soluțiile refrigerate sunt stabile timp de 4 zile.

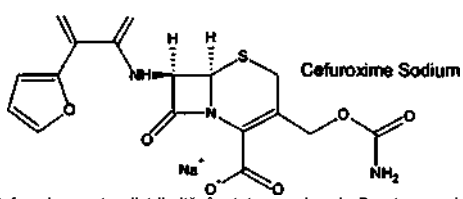
Cefotetanul conține grupa Mil care a fost asociată cu hipoprotrombinemie și intoleranță la alcool. O altă cefalosporină care nu are aceste proprietăți ar trebui selectată pentru pacienții cu risc de sângerare severă sau alcoolism.

Cefmetazol de sodiu, USP. Cefmetazol (Zcfazone) este o cefalosporină semisintetică, de generația a treia, parenterală din grupul ccfamicin. Ca și alte cefamicine. prezența grupării 7a-mctoxil conferă rezistență la multe /3-lactamaze. Cefmetazolul prezintă o potență semnificativ mai mare împotriva membrilor familiei Enterobactcriaccae, dar o activitate mai scăzută împotriva *Bacteroides* spp. decât cefoxitina. Este foarte activ împotriva *N. gonorrhoeae.* inclusiv tulpini producătoare de /3-lacta-masc. In comun cu alte cefamie cins. cefmetazolul este ineficient împotriva *Pro teus indol-pozitiv. Enterobacter. Provident ia. Serratia,* și *Pseudomonas* spp. Cefmetazolul are fragmentul MTT asociat cu sângerare crescută la anumiți pacienți cu risc ridicat. Il are un timp de înjumătățire plasmatică de 1,1 ore.



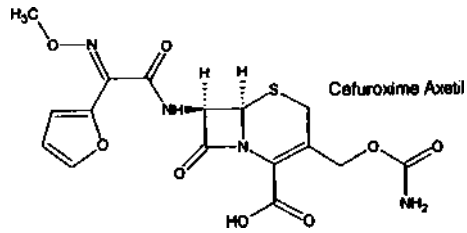
Cefuroxima de sodiu, USP. Ccfuroximc (Zinaccf) este primul dintr-o serie de cefalosporine substituite cu o-metoximinoacil care constituie majoritatea agenților de a treia generație disponibili pentru uz clinic. Un substituent swalkoximino este asociat cu stabilitatea /3-lactamazei în aceste cephalospo rins. [78] Cefuroxima este clasificată ca o cefalosporină de a doua generație deoarece spectrul său de activitate antibacteriană seamănă mai mult cu cel al cefamandolului. Este. cu toate acestea, activ împotriva tulpinilor producătoare de /3-lactamasc care sunt rezistente la cefamandol. precum *E. coli. K. pneumoniae. N. gottorr- hoeae.* și *H. influenzae.* Alți agenți patogeni Gram negativi importanți, cum ar fi *Serratia. Proteus* spp. indol-pozitiv . *P. aeruginosa* și *B. fragilis.* rezistent la arc.

HsC

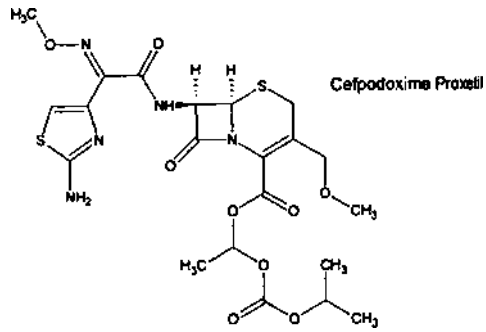


Cefuroxima este distribuită în tot organismul. Penetra meningele inflamate în concentrații suficient de mari pentru a fi eficient în meningita cauzată de organismele susceptibile. Este necesară administrarea de trei ori pe zi pentru a menține nivelurile plasmatice eficiente pentru majoritatea organismelor sensibile, cum ar fi *Neisse ria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* și *H. influen zae.* Are un timp de înjumătățire plasmatică de 1,4 ore.

Cefuroxima Axetil, USP. Cefuroxima axetil (Ceftin) este esterul l-acelioxictil al ccfuroximc. În timpul absorbției, acest acid-stablc. derivatul promedicament oral lipofil al cefuroximc este hidrolizat la cefuroximă de către enzimele intestinale și/sau plasmatice. Esterul axetil oferă o biodisponibilitate orală de 35 până la 50% cefuroximă. în functie de conditii. Absorbția orală a esterului este crescută de alimente, dar este redusă de antiacide și antagoniști ai Hj-histaniinei. Ultimul efect se poate datora hidrolizei spontane a esterului în intestin din cauza pH-ului mai ridicat creat de aceste medicamente. Axetil este utilizat pentru tratamentul oral al infecțiilor care nu pun viața în pericol cauzate de bacterii care sunt sensibile la cefuroxinie. Forma promedicamentului permite administrarea de două ori pe zi pentru astfel de infecții.



Cefpodoxima Proxetil, USP. Cefpodoxima proxeti! (Vantin) este esterul izopropiloxicarboniletilic al cefpodoximei cefalosporinei de a treia generație. Acest promedicament activ oral este hidrolizat de esteraze în peretele intestinal și în plasmă pentru a furniza cefpodoximă. Sunt disponibile tablete și o pulbere pentru prepararea unei suspensii apoase pentru administrare orală la copii. Biodisponibilitatea orală, capacitatea cefpodoximei din proxetil este estimată la lx aproximativ 50%. Administrarea promedicamentului cu alimente sporește absorbția acestuia. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 2,2 ore, ceea ce presupune administrarea de două ori pe zi.



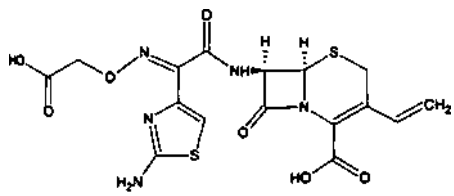
Cefpodoxima este o cefalosporină cu spectru larg, cu activitate completă împotriva unui interval relativ larg de Gram-poshiv; și bacterii Gram-negative. De asemenea, este rezistent la multe .*6*

lactamaze. Activitatea sa din spectrul nf include *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus au reus, H. influenzae. M. catarrhalis.* și *Neisseria* spp. Cef podoxima este, de asemenea, activă împotriva membrilor familiei Enterobacteriaceae, inclusiv *E. coli. K. pneumoniae* și *P. mirabilis.* Astfel, își găsește utilizare în tratamentul infecțiilor respiratorii superioare și inferioare, cum ar fi faringita, bronșita, otita medie și pneumonia dobândită în comunitate. De asemenea, este util pentru tratamentul gonnrrheei neimplicitate.

Cefixime, USP. Cefixima (Suprax) este primul activ pe cale orală . Cefalosporina de a treia generație care nu este un ester pro drag trebuie

aprobată pentru terapie în Statele Unite. Biodisponibilitatea orală este surprinzător de mare, variind de la 40 la 50%. Transportul facilitat al cefiximei prin membranele de la marginea periilor intestinale care implică sistemul purtător pentru dipeptide poate explica absorbția sa orală surprinzător de bună. [91] Acest mult nu era de așteptat, deoarece cefiximului îi lipsește gruparea o-amino ionizabilă prezentă în dipeptidele și /3-lactamele despre care se știa anterior că sunt transportate de sistemul purtător. [1] - [91]

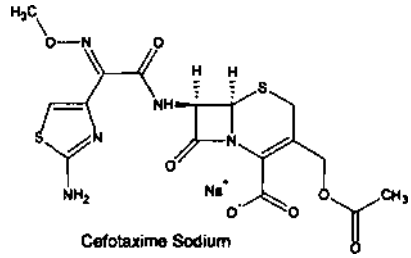
Cefixima este o cefalosporină cu spectru larg care este rezistentă la multe /3-lactamaze. Este deosebit de eficient împotriva bacililor Gram negativi, inclusiv *E. coli. Klebsiella* spp.. *P. mrabilis. Proteus* indol-pozitiv . *Providencia.* și unele *Citrobacter* spp. Majoritatea *Pseudomonas. Enterobacier.* și *Smteroides* spp. sunt rezistente. De asemenea, are activitate utilă împotriva streptococilor, gonococilor. *H. influenzae* și *M. catar Mis.* Este mult mai puțin activ împotriva 5. *aureus.* Cefixima este utilizată pentru tratamentul unei varietăți de infecții ale tractului respirator (de exemplu, bronșită acută, faringită și amigdalita) și otită medie. De asemenea, este utilizat pentru a trata infecțiile necomplicate ale tractului urinar și gonoreea cauzate de tulpini bacteriene producătoare de /3-lactamaze.



Cefixime, USP

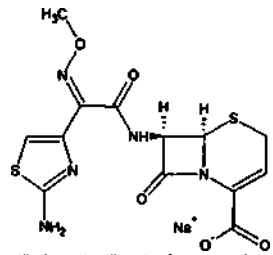
Timpul de înjumătățire relativ lung al cefiximului (n. este de 3 până la 4 ture) face ca acesta să fie administrat pe un program de două ori pe zi. Reabsorbția tubulară renală și o fractinnă relativ ridicată (legarea proteinelor plasmatice (aproximativ 65%) contribuie la durata lungă de viață. Este furnizată în două forme de dozare nrale: comprimate de 200 sau 400 ttg și un pnwdcr pentru prepararea unei pensii apoase.

Cefotaximă sodică, sterilă, USP. Cefotaxima (Clatanl a fost prima ecfalsporină de generația a treia care a fost produsă. Posedă o activitate excelentă cu spectru larg. Pinst bacterii aerobe și anacr- lie Gram-pozitive și Gram-negative. Este mai activ decât moxalactamul împotriva organismelor Gram-pozitive. Multe cefotaxime sensibile la 3-lactame sunt producătoare de lfoxime sensibile. inclusiv 3 *$ onorrhoeae* spp. *H.* rdf *cloacae , dar* nu toate *sunt* rezis-



Cefotaxime Sodium

Izomerul *syn* al cefotaximei este semnificativ mai activ decât *anti-*ismerul împotriva bacteriilor producătoare de /3-lactamază. Această



diferență de potență este. în parte, datorită rezistenței mai mari a *sin* isnmerului la acțiunea /3-lactamascurilor. ' [8] Afinitatea mai mare a izomerului *syn* pentru PBP. cu toate acestea, poate fi, de asemenea, un factor. [92]

Cefotaxima este metabolizată parțial în metabolitul dezacctil mai puțin activ. Aproximativ 20% din metabolit și 25% din medicamentul părinte sunt excretați prin urină. Medicamentul părinte ajunge în lichidul cefalorahidian într-o concentrație suficientă pentru a fi eficient în tratamentul meningitei. Soluțiile de cefotaximă sodică trebuie utilizate în 24 de ore. Dacă stnred. ar trebui să fie refrigerate. Soluțiile refrigerate mențin potența până la 10 zile.

Ceftizoximă de sodiu, sterilă, USP. Ccftiznximc (Cefizox) este o cefalosporină de a treia generație care a fost introdusă în 1984. Acest agent rezistent la /3-laetamaze prezintă o activitate excelentă împotriva Enterobactcriaceae. în special *E. coli. K. pneumoniae. E. cloacae. Enterobacter aerogenes, Proteus* spp. indnle-pozitiv și îndol-negativ. și *S. marces- cens.* Se spune că ceftizoxima este mai activă decât cefoxitina împotriva *B. fragilis.* De asemenea, este foarte activ împotriva bacteriilor Gram-pozitive. Activitatea sa împotriva *P. aeruginosa* este oarecum variabilă și mai mică decât cea a cither cefotaximei sau a zonei cefopera .

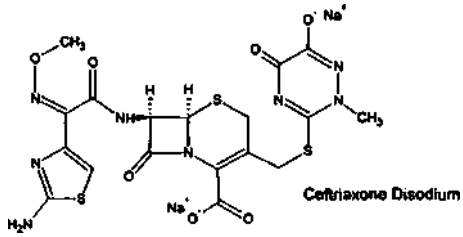
Ceftizoxima nu este metabolizată in vivo. Este excretat în mare parte nemodificat prin urină. Niveluri adecvate ale medicamentului sunt atinse în lichidul cefalorahidian pentru tratamentul meningitei bacteriene Gram-

Ceftizoxime Sodium

negative sau Gram-pozitive. Trebuie administrat pe o schemă de dozare zilnică triplă, din cauza timpului său de înjumătățire relativ scurt. Ceftizoxima sodică este foarte stabilă în stare uscată. Soluțiile mențin potența până la 24 de ore la temperatura camerei și 10 zile când sunt refrigerate .

Ceftriaxona disodica. Steril, USP. Ceftriaxona (Ro cephin) este o cefalnsporină rezistentă la jS-lactamaze cu un timp de înjumătățire seric extrem de lung. Dozarea o dată pe zi este suficientă pentru majoritatea indicațiilor. Două fapte contribuie la prolnnged

durata de acțiune a ceftriaxonei: legare mare de proteine în plasmă și excreție urinară lentă. Ceftriaxona este excretată atât prin bilă, cât și prin urină. Excreția sa urinară nu este afectată de probenecid. În ciuda volumului său de distribuție relativ scăzut , ajunge în lichidul cefalorahidian în concentrații care sunt eficiente în meningită. Se observă farmacocinetica neliniară .

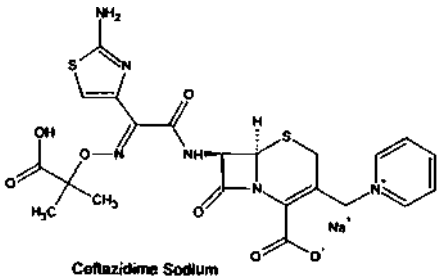


Ceftriaxona conține un sistem heterociclic foarte acid pe gruparea 3-tiometil. Se crede că acest sistem inelar neobișnuit de dioxotriazinc conferă proprietățile farmacocinetice unice ale acestui agent. Ceftriaxona a fost asociată cu „nămol" detectat ecografic. sau pscudolitiaza. în vezica biliară și în canalul biliar comun. [9] " Simptomele cistitei colei pot apărea la pacienții susceptibili, în special la cei aflați sub tratament prelungit sau cu doze mari de ceftriaxonă. Vinovatul a fost identificat ca chelat de calciu.

Ceftriaxona prezintă o activitate antibacteriană excelentă cu spectru larg atât împotriva organismelor Gram-pozitive, cât și împotriva organismelor Gram-negative. Este foarte rezistent la majoritatea ^-lactamazelor mediate cromozomial și plasmidic. Activitatea ceftriaxonei împotriva *Enterobacter. Citrobacter. Serratia, Proteus* indol-pozitiv și *Pseudomonas* spp. este deosebit de impresionant. De asemenea, este eficient în tratamentul gonoreei rezistente la ampicilină și al infecțiilor *cu H. influenzae* , dar în general mai puțin activ decât cefotaxima împotriva bacteriilor Gram-pozitive și *B. fragilis.*

Soluțiile de ceftriaxonă sodică trebuie utilizate în 24 de ore. Ele pot fi păstrate până la 10 zile dacă sunt refrigerate.

Ceftazidimă sodică, sterilă, USP. Ceftazidima (Pentru taz. Tazidime) este o cefalosporină din a treia generație rezistentă la /3-lactamaze, care este remarcată pentru activitatea sa antipseudomonală. Este activ împotriva unor tulpini de *P. aeruginosa* care sunt rezistente la ccfoperazonă și ceftriaxonă. Ceftazidima este, de asemenea, foarte eficientă împotriva tulpinilor producătoare de ^-lactamaze din familia Enterobacteriaccae. Este în general mai puțin activ decât cef otaxima împotriva bacteriilor Gram-pozitive și *B. fragilis.*



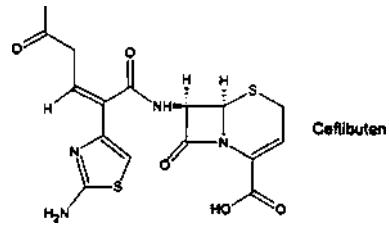
The structure of ceftazidime contains two noteworthy features: *(a)* o grupare 2-metilpropionicoxaminoacil care conferă rezistență la /3-lactamaze și. posibil, o capacitate de permeabilitate crescută prin canalele porinelor din învelișul celular și *(b)* o grupare piridinium în poziția 3' care conferă proprietăți ionice zwitter moleculei.

Ceftazidima se administrează parenteral de 2 sau 3 ori pe zi, în funcție de severitatea infecției. Timpul său de înjumătățire este de aproximativ 1,8 ore. A fost utilizat eficient pentru tratamentul meningitei cauzate de *H. influenzae* și *li. meningitidis.*

CEFALOSPORINE MAI NOI

Cefalosporinele aflate în prezent în studii clinice sau care sunt recent comercializate în Statele Unite se împart în două categorii: *(a) cefalosporine* rezistente la /3-lactamaze active pe cale orală și *(b)* cefalosporine anlipseudomonale parenterale /3-lactamasc-rezistente. Starea unora dintre aceste compuși așteaptă o evaluare clinică mai extinsă. Cu toate acestea, se pare că toate progresele pe care le reprezintă vor fi relativ modeste.

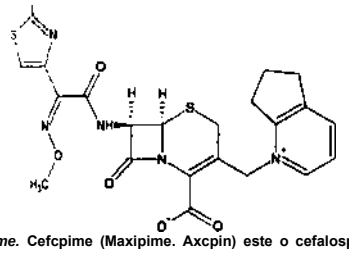
Ceftibuten. Ceftibuten (Cedax) este un produs recent introdus . analog nou din punct de vedere chimic al oximinocefalosporinelor în care o grupare olefinică metilen (C = CHCH $_2$ -| cu stereochimia Z le-a înlocuit gruparea oximino (C = NO-). Această înlocuire izosterică dă un compus care păstrează rezistența la hidroliză catalizată de multe *ß-* lactamaze, are o absorbție sau stabilitate crescută sau este activă sau chimic. rapidă și aproape completă are cea mai mare biodisponibilitate orală dintre cefalosporinele de a treia [generație] Ceftibutenul este excretat în mare parte nemodificat în urină și are un timp de înjumătățire de aproximativ 2,5 ore. Legarea de proteinele plasmatice a acestei cefalosporine este estimată la 63%.



Ceftibuten are o potență excelentă împotriva majorității membrilor familiei Entcrobacteriaceae. *H. influenzae Neisseria* spp.. și *M. catarrltalis.* Nu este activ împotriva *S. aureus* sau *P. aeruginosa* și prezintă o activitate antistreplo cocică modestă. Ceftibutenul este recomandat în gestionarea - infecțiilor tractului respirator, urinar și ginecologic dobândite la nivel comunitar.

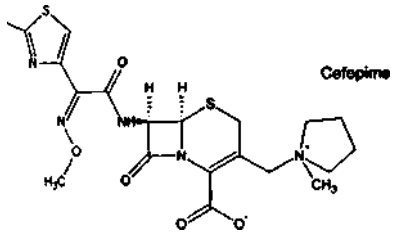
Cefpirome. Ccfpiromc (Cefrom) este un nou parenteral,/! cefalosporină rezistentă la lactamaze cu o grupă de amoniu cuaternar în poziția 3 a nucleului cefem. Deoarece potența sa împotriva bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative rivalizează cu cea a cefalosporinelor din prima generație și, respectiv, din a treia generație, cefpirom este promovat în prima cefalosporină din a patra generație. [95] Spectrul său larg include stafilococi sensibili la meticilină, pneumococi rezistenți la penicilină și tulpini producătoare de /3-lactamaze.

: I., eoli. Enterobacter. Citrobacter și *Serralia* spp. Sa i'iüt) impotriva *P. aeruginosa* este comparabila cu cea a awidimei. Cefpiromul este excretat în mare parte nemodificat în timpul de înjumătățire .*■ Mth a de 2 ore.



Cefpirome

Wepime. Cefcpime (Maxipime. Axcpin) este o cefalosporină rezistentă la parent- ml./flactamaze care este similară chimic \l nuirobiologic cu cefpirom. De asemenea, are un spectru antibacterian sol, cu activitate semnificativă x'.i:nsl atât bacterii Grant-pozitive cât și Gram-negative, în . streptococi udine, stafilococi. *Pseudomonas* spp. și b fnlcrobactcriaccac. Este activ împotriva bacteriilor sonice - laus care sunt rezistente la ceftazidimă. [1] " Eficacitatea '."rpime a fost demonstrată în tratamentul infecțiilor urinare, infecțiilor căilor respiratorii inferioare, infecțiilor cutanate și ale țesuturilor li, osteomielitei cronice și infecțiilor intraab- kniulare și biliare. Se excretă prin urină ■ Timpul de înjumătățire plasmatică este de 2,1 ore. a patra generație cefalo-



Cefepime

Evoluții în cefalosporine
Catadicsi

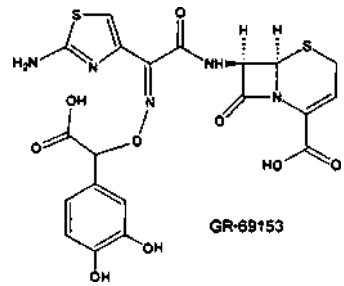
...în eforturile de cercetare în domeniul cefalosporinelor au în special două proprietăți antibiotice dorite: *(a)* in- ..sd pcnncabilitate în bacilii Gram negativi, conducând la ■twd eficacitate împotriva tulpinilor rezistente la permeabilitate.

stafilococi, streptococi, enterococi, *H. influenzae, M. catarrhalis.* și majoritatea familiei Enterobacteriaceae." Câteva tulpini de *P. vulgaris, S. marcescens* și *Citrohacter freuntlii* sunt rezistente, iar TOC-0,39 este inactiv împotriva *P. aeruginosa.* Deși concentrația minimă de inhibare (MIC) a TOC-039 împotriva MRSA este puțin mai mică decât cea a evaluărilor clinice Entcrobacteriaceae și *P. aeruginosa* și *(b) afinitate* crescută pentru PBP modificate, în special PBP 2a (sau PBP 2') al MRSA. [1]

Observația că anumite cefalosporine substituite cu catecol prezintă o activitate antibacteriană cu spectru larg marcat a condus la descoperirea că astfel de compuși și alți analogi capabili să chelate fierul ar putea imita sideroforii naturali (peptide care chelarea fierului) și, astfel, pot fi transportați activ în celulele bacteriene prin intermediul sistemului de transport rmiB-depc . [1] "- ™ Acest lucru oferă un mijloc de a ataca tulpinile

bacteriene care rezistă la penetrarea celulară a sporinelor cefalolice.

O cefalosporină care conține catecol care prezintă o activitate antihacteriană excelentă in vitro împotriva izolatelor clinice și proprietăți phannacokinctic promițătoare este GR-69153. GR-69153 este o cefalosporină parenterală rezistentă la ^-lactamaze, cu un spectru larg de activitate împotriva bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative.



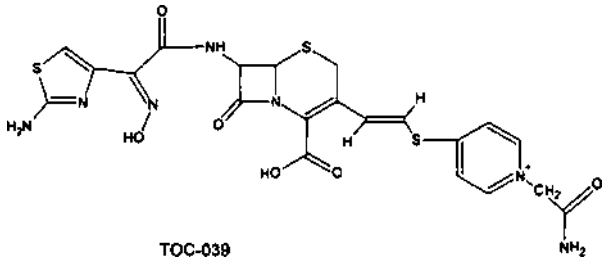
GR-69153

Spectrul antibacterian al GR-69153 include majoritatea membrilor familiei Enterohacteriaceae, *P. aeruginosa. H. influenzae, N. ganorrhaeae. M. tatarrlutlis. coci de* stafilo . streptococi și *Acinetobacter spp.* Nu a fost activ împotriva enterococilor. *B. fragilis* sau MRSA. Timpul de înjumătățire al GR-69153 la voluntari umani a fost determinat a fi de 3,5 ore, ceea ce sugerează că metabolismul de către catecol-O-mctyl-transferază poate să nu fie un factor important. Timpul de înjumătățire relativ lung ar permite administrarea parenterală o dată pe zi pentru tratamentul multor infecții bacteriene grave.

O cefalosporină experimentală care a prezentat o promisiune considerabilă împotriva MRSA în evaluările preclinice este TOC-039.

TOC-039 este parenteral. /3-lactamaze-rezistent. hidroxi - iminocefalosporină cu o catenă laterală de viniltiopiridil atașată la poziția 3 a nucleului de ccfeină. Este un agent cu spectru larg care prezintă o activitate bună împotriva majorității hactcriilor aerobice Gram-pozitive și Gram-negative. inclusiv

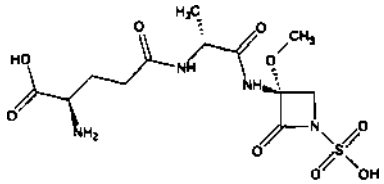
bactericide va determina mai rapid. dacă TOC-039 are proprietățile farmacocinetice și antibacteriene adecvate in vivo pentru a fi aprobate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene la om.



TOC-039

MONOBACTAME

Dezvoltarea antibioticelor monohactamice utile a început cu izolarea independentă a sulfazecinului (SQ 26.445) și a altor antibiotice monociclice ^-lactimă din bacteriile saprofite din sol în Japonia" [1] " și Statele Unite." S-a constatat că sulfazccinul este slab activ ca agent antibacterian, dar foarte rezistent la /3-lactamaze.

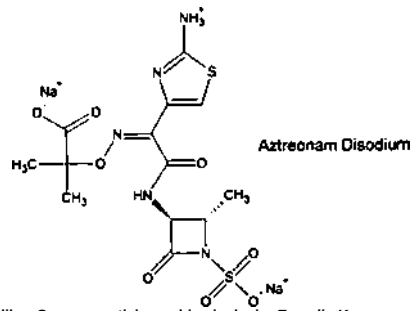


Sulfazecin

Studiile ample SAR au condus în cele din urmă la dezvoltarea aztreonamului , care are proprietăți utile ca agent antibacterian. Lucrările timpurii au stabilit că grupa 3-metoxi, care a fost parțial responsabilă pentru stabilitatea /3-lactamazei în serie, a contribuit la potența antibacteriană scăzută și la stabilitatea chimică slabă a acestor antibiotice, cu toate acestea, la creșterea stabilității etilului grupului A la antibiotice. /3-lactamazele și activitatea -împotriva bacteriilor Gram-negative în același timp, potența împotriva bacteriilor Gram-pozitive scade ușor potența antibacteriană.

Produse

Aztreonam disodic, USP. Aztreonam (Azactam) este un monobactam preparat prin sinteza totala. Se leagă cu afinitate mare de PBP .3 numai în bacteriile Gram-negative. Este inactiv împotriva bacteriilor Gram-pozitive și anaerobilor. //- Rezistența la lacta mase este ca cea a ceftazidimei, care are aceeași grupare oximinoacil a acidului izobutiric. Aztreonam docs nu induce /3-lactamaze mediate cromozomial.



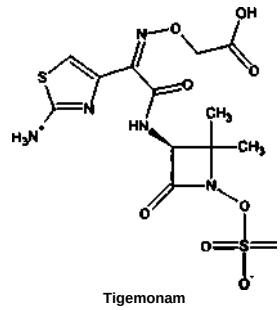
Aztreonam Disodium

bacililor Gram negativi aerobi , inclusiv *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca, P. mirabilis, S. marcescens, Citrohacter* spp„ și *P. aeruginosa.* Este utilizat pentru tratarea infecțiilor urinare și ale căilor respiratorii inferioare, infecții intra-abdominale , precum și infecții de organe ginecologice. -Aztreonam este, de asemenea, eficient împotriva infecțiilor cauzate *de* Haemophilus *Neisseria* , și *Yersinia* spp .

Excreția urinară este de aproximativ 70% din doza administrată. O parte este excretată prin bilă. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 1,7 ore, ceea ce permite administrarea aztreonamului de 2 sau 3 ori pe zi, în funcție de severitatea infecției. Mai puțin de 1% dintr-o doză de aztreonam administrată pe cale orală este absorbită, determinând sugestia că această /3-lactamă ar putea fi utilizată pentru a trata infecțiile intestinale.

Sarea disodica a aztreonamului este foarte solubila in apa. Soluțiile pentru administrare parenterală care conțin 2% sau mai puțin sunt stabile timp de 48 de ore la temperatura camerei. Soluțiile refrigerate își păstrează puterea deplină timp de o săptămână.

Tigemonam. Tigemonam este un monobactam mai nou care este activ pe cale orală. [1] " [1] Este foarte rezistent la /3-lactamaze. Spectrul de activitate antibacterian seamănă cu cel al aztreonamului. Este foarte activ împotriva Entcrobactcriaceae. inclusiv E. *coli, Klebsiella, Proteus, Citrobacter, Serratia,* și *Enterobacter* spp. De asemenea, prezintă o potență bună împotriva *II. influenzae* și *N. gonorrhoeae.* Tigemonam nu este activ în special împotriva bacteriilor Gram-pozitive sau anaerobe și este inactiv împotriva *P. aeruginosa.*



Tigemonam

Spre deosebire de biodisponibilitatea orală slabă a aztreonamului. absorbția orală a tigemonamului este excelentă. Ar putea fi un agent valoros pentru tratamentul oral al infecțiilor tractului urinar și al altor infecții care nu pun viața în pericol cauzate de bacteriile Gram-negative producătoare de /3-lactamaze.

AMINOGLICOZIDE

Descoperirea streptomicinei, primul antibiotic aminoglicozid utilizat în chimioterapie, a fost rezultatul unei căutări planificate și deliberate începute în 1939 și aduse la fmilirei în 1944 de către Schatz și asociații. [104] Acest succes a stimulat

căutări la nivel mondial Tor antibiotice în faţa actinomicetelor şi. în special, din genul *Streptomyces.* Printre multele antibiotice izolate din acel gen, mai multe sunt compuşi strâns înrudiţi ca structură cu streptomicina. Şase dintre ele — kanamicina. neomicina, paromomicină, gentamicina, tobramicină şi netilmicină - în prezent sunt comercializate în Statele Unite. S-a adăugat amikacina, un derivat semisintetic al kananiicii A. şi este posibil ca în viitor să fie introduse aminoglicozide suplimentare.

Toate antibioticele aminoglicozide sunt absorbite foarte slab de 1% în circumstanţe normale) în urma administrării orale, iar unele dintre ele (kanamicină, neomicina şi paromomicină) sunt administrate pe această cale pentru tratamentul infecţiilor gastrointestinale. Datorită activităţii lor antimicrobiene cu spectru larg, sunt utilizate şi pentru tratamentul infecţiilor sistemice. Efectele lor secundare nedorite, în special ototoxicitatea şi nefrotoxicitatea, au limitat utilizarea lor sistemică la infecţii grave sau infecţii cauzate de tulpini bacteriene rezistente la alţi agenţi. Când se administrează pentru infecţii sistemice, părţile aminoglico trebuie administrate parenteral, de obicei prin injecţie intramusculară. Un antibiotic suplimentar obţinut din *Streptomy ces,* spectinomicina. este, de asemenea, un aminoglicozid, dar diferă chimic şi microbiologic de ceilalţi membri ai grupului. Este utilizat exclusiv pentru tratamentul gonoreei necomplicate.

Chimie

Aminoglicozidele sunt numite astfel deoarece structurile lor constau din amino zaharuri legate glicozidic. Toate au cel puţin o aminohexoză, iar unele au o pentoză lipsită de o grupare amino (de exemplu, streptomicina, neomicina şi paromomicină). în plus, fiecare dintre aminoglicozidele utile clinic conţine un inel central 1,3-diaminociclohexan puternic substituit; în kanamicină. neomicina, gentamicina si tobra mycin. este deoxistreptamina. iar în streptomicină, este streptadină. Aminoglicozidele sunt astfel puternic bazice - compuşi care există ca polications la pH fiziologic. Sărurile lor de acid anorganic sunt foarte solubile în apă. Toţi as-sulfaţii pot fi trimise în arc. Soluţii de săruri de aminoglicozide testabile la autoclavare. Solubilitatea ridicată în apă a aminoglicozidelor contribuie fără îndoială la proprietăţile lor farmacocinetice. Acestea se distribuie bine în majoritatea fluidelor corporale, dar nu în sistemul nervos central, oase sau ţesuturile adipoase sau conjunctive. Acestea tind să se concentreze în rinichi şi sunt excretate prin filtrare glomerulară. Aminoglicozidele nu sunt aparent metabolizate in vivo.

Spectrul de activitate

Deşi aminoglicozidele sunt clasificate ca antibiotice cu spectru larg, cea mai mare utilitate a acestora constă în tratarea infecţiilor sistemice grave cauzate de bacili gramegativi aerobi. Alegerea agentului este în general între ianamicină. gentamicina, tobramicină, netilmicină şi ami- bcina. Cocii aerobi Gram-negativi şi Gram-pozitivi, cu excepţia stafilococilor) tind să fie mai puţin sensibili ; astfel, /3-lactamele şi alte antibiotice tind să fie preferate pentru tratamentul infecţiilor cauzate de aceste or-unisme. Bacteriile anaerobe sunt invariabil rezistente la •minoglicozide. Streptomicina este cea mai eficientă dintre

grup pentru chimioterapia tuberculozei, brucelozei, tula remia. şi infecţii *cu Yersinia* . Paromomicina este utilizată în principal în chimioterapia dizenteriei amibiene. În anumite circumstanţe, antibioticele aminoglicozide şi /3-lactamice exercită o acţiune sinergică in vivo împotriva unor tulpini bacteriene atunci când cele două sunt administrate în comun. De exemplu, carbenieillina şi gentamicina sunt sinergice împotriva tulpinilor sensibile la gentamicină de *P. aeruginosa* şi a altor câteva specii de bacili Gram negativi, iar penicilina G şi streptomicina (sau gentamicina sau kanamicina) tind să fie mai eficiente decât oricare dintre agenţii singuri în tratamentul endocarditei enterocarditei. Cele două tipuri de antibiotice nu trebuie combinate în aceeaşi soluţie deoarece sunt incompatibile din punct de vedere chimic. Se crede că deteriorarea peretelui celular cauzată de - antibioticul ^lac tam creşte penetrarea aminoglicozidei în celula bacteriană.

Mecanismul de acţiune

Cele mai multe studii privind mecanismul de acţiune antibacteriană a aminoglicozidelor au fost efectuate cu streptomie cin. Totuşi, se consideră că acţiunile specifice ale altor aminoglicozide sunt similare calitativ. Cozidele aminoglice acţionează direct asupra ribozomului bacterian pentru a inhiba iniţierea sintezei proteinelor şi pentru a interfera cu fidelitatea - traducerii mesajului genetic. Se leagă de subunitatea ribozomală 30S pentru a forma un complex care nu poate iniţia polimerizarea adecvată a aminoacizilor." [15] Legarea streptomicinei şi a altor aminoglicozide la ribozomi provoacă, de asemenea, interpretarea greşită a mutaţiilor codului genetic, rezultând aparent din eşecul unor KNA aminoacil specifici de a recunoaşte codonii corespunzătoare a aminoacidului în aminoacidul şi aminoglicozidele încorporate în mKNA. [1] ~ Dovezile sugerează că părţile - aminoglico care conţin deoxistreptamină diferă cantitativ de streptomicina în ceea ce priveşte citirea greşită la concentraţii mai mici decât cele necesare pentru a preveni iniţierea sintezei proteinelor, în timp ce streptomicina este la fel de eficientă în inhibarea iniţierii şi în cauzarea citirii greşite. [10] ' Spectinomicina previne iniţierea sintezei proteice , dar aparent nu provoacă citirea greşită. Toate antibioticele aminoglicozide disponibile comercial sunt bactericide. cu excepţia spectinomicinei. Mecanismul - acţiunii bactericide a aminoglicozidelor nu este cunoscut.

Rezistenţa microbiană

Dezvoltarea tulpinilor de Enterobaeteriaecae rezistente la antibiotice este o problemă medicală serioasă bine recunoscută. Infecţiile nosocomiale (dobândite în spital) cauzate de aceste organisme sunt adesea rezistente la terapia cu antibiotice. Cercetările au stabilit în mod clar că în rândul bacililor Gram negativi apare rezistenţa la mai multe medicamente la o varietate de antibiotice şi poate fi transmisă la tulpinile anterior nerezistente ale aceleiaşi specii şi. într-adevăr, la diferite specii de bacterii. Rezistenţa este transferată de la o bacterie la alta prin factorii R extracromozomiali (ADN) care se auto-replica şi sunt transferaţi prin conjugare (contact direct). Antibioticele aminoglicozide , datorită acţiunii lor bactericide puternice împotriva bacililor Gram negativi, sunt acum preferate pentru tratamentul multor infecţii grave cauzate de bacterii coliforme. Cu toate acestea, s-a dezvoltat un model de rezistenţă bacteriană la fiecare dintre antibioticele aminoglicozide

utilizarea clinică a devenit mai răspândită. În consecință, există tulpini bacteriene rezistente la streptomicina, kanamicina. si gentamicina. Tulpinile care poartă factori R pentru rezistența la aceste antibiotice sintetizează enzime capabile de acetilare . fosforilarea sau adcnilarea grupărilor cheie amino sau hidroxil ale aminoglicozidelor. O mare parte din efortul recent în cercetarea aminoglicozidelor este îndreptat către identificarea de noi. sau modificarea antibioticelor existente care sunt rezistente la inactivarea de către enzimele bacteriene.

Rezistența aminoglicozidelor individuale la anumite enzime inactivatoare poate fi înțeleasă, în mare măsură, prin utilizarea principiilor chimice. În primul rând, se poate presupune că, dacă grupul funcțional țintă este absent într-o poziție a structurii atacată în mod normal de o enzimă de inactivare, atunci antibioticul va fi rezistent la enzimă. În al doilea rând, factorii sterici pot conferi rezistență la atac la funcționalitățile altfel susceptibile la atacul enzimatic. De exemplu, conversia unei grupări amino primare într-o amină secundară inhibă N-actilarea de către anumite aminoglicozid acetil transferaze. Au fost identificate și parțial caracterizate cel puțin nouă tipuri diferite de enzime de inactivare a aminoglicozidelor. Locurile de atac ale acestor enzime și biochimia reacțiilor de inactivare sunt descrise pe scurt, folosind structura kanamicinei B (care deține distincția dubioasă de a fi un substrat pentru toate enzimele descrise) în scopuri ilustrative (Fig. 10-7).

Enzimele de inactivare a aminoglicozidelor includ *(a)* aminoacetiltransferascs (denumite AAC). care acetilează 6'- NH ; al inelului I. 3-NHș al inelului II. sau 2'-NH, al inelului I; *(h)* fosfotransferaze (denumite APH). care fosforilează 3'-OH al inelului I sau 2"-OH al inelului III și nucleotidiltransferazele (ANT), care adenilează 2"-OH al inelului III. 4'-OH al inelului I. sau 4"-OH al inelului III.

Gentamicinele și tobramicina le lipsește o grupare 3'-hidn>xil în inelul I (a se vedea secțiunea despre produsele individuale pentru structuri) și. în consecință, nu sunt inactivate de enzimele fosfo transferazei care fosforilează acea grupă din kanamicin. Gentamicina Ci (dar nu gentamicinele C,, sau C. sau tobramicină) este rezistentă la acetiltransferaza care acety-ul întârzie gruparea 6'-amino din inelul 1 al kanamicinei B. Toate gentamicinele sunt rezistente la enzima nucleotidiltransferaza care adenililatc gruparea 4"-equatorială secundară a kanamicinului B. Gruparea 4"-hidroxil din gentamici este *terțiară* și este orientată axial. Îndepărtarea grupărilor funcționale susceptibile de a ataca ocazional un aliat aminoglicozid poate duce la derivați care rezistă la inactivarea enzimatică și păstrează activitatea. De exemplu, 3'-deoxi-. 4'-dcoxi-.
și 3'.4'-dideoxicanamicinele sunt mai asemănătoare cu genta micinele și tobramicină în modelele lor de activitate împotriva izolatelor clinice care rezistă la una sau mai multe dintre enzimele de inactivare secundară a aminoglico.

Cea mai semnificativă descoperire realizată până acum în căutarea aminoglicozidelor rezistente la enzimele bacteriene a fost dezvoltarea amikacinei, derivatul acidului l-Al-i.-ll-amimr a-hidroxibutiric (i.-AHBA) al canamicinei A. Acest compus remarcabil păstrează cea mai mare parte din potența intrinsecă a kanamicinei A și nu activează virtual toți enzimele rezistente la kanamicină A. amina-acetiltransferaza care acetilează gruparea 6'-amino și nucleotidiltransferaza care adcnylilale gruparea 4'-hidroxil a inelului I. [11] „- [lm] Nu se cunoaște cauza rezistenței amikacinei la inactivarea enzimatică, dar s-a sugerat că introducerea grupului său de AHBA marca afinei-afinității în scăderea i. enzime de inactivare. Importanța rezistenței amikacinei la inactivarea enzimatică este reflectată în rezultatele unei investigații privind eficacitatea comparativă a amikacinei și a altor aminoglicozide împotriva izolatelor clinice ale tulpinilor bacteriene cunoscute ca fiind rezistente la una sau mai multe dintre părțile aminoglico. [0] În acest studiu, amikacina a fost eficientă împotriva izolatelor (cu un interval de la 87 la 100 %, în funcție de specie). Dintre tulpinile susceptibile la alte aminoglicozide utile sistemic, 18% au fost sensibile la kanamicină, 0,36% la gentamicină și 41% la tobramicină.

Rezistența la nivel scăzut asociată cu absorbția diminuată a aminoglicozidelor a fost observată la anumite tulpini de *P aeruginosa* izolate din infecții nosocomiale." [1] Susceptibilitatea bacteriilor la aminoglicozide necesită absorbția medicamentului printr-un proces activ dependent de energie." [2] Absorbția este inițiată prin legarea aminoglicozidei cationice la anioni. fosfolipidele membranei celulare. Apoi are loc transferul legat de transportul de electroni al aminoglicozidei prin meniul celular hranc. Cationii divalenți precum Ca2 [*] și Mg- [·] antagonizează transportul aminoglicozidelor în celulele huctenale prin interferarea cu legarea acestora la fosfolipidele membranei celulare . Rezistența hactcriei anaerobe la acțiunea letală a aminoglicozidelor se datorează aparent absenței procesului de transport activ condus de respirație care transportă antibioticele.

Relații structură-activitate

În ciuda complexității inerente diferitelor structuri aminoglicozide, unele concluzii despre SAR în acest antibiotic ciao

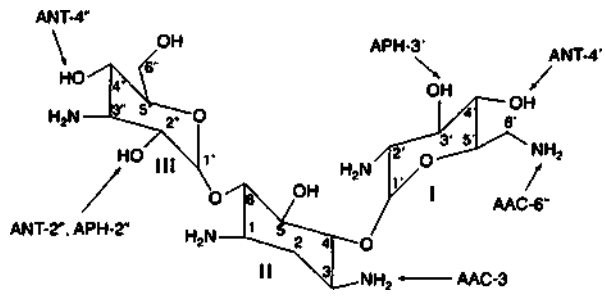


Figure 10-7 ■ Inactivation of kanamycin B by tek rial enzymes.

au fost făcute.' [1] ' Asemenea concluzii au fost formulate pe baza comparaţiilor dintre structurile aminoglicoside existente în mod natural. rezultatele modificărilor semisintetice selective şi elucidarea situsurilor de inactivare de către enzimele bacteriene. Este convenabil să discutăm secvenţial SAR-urile aminoglicozidelor în termeni de substituenţi din inelele I, II. şi III.

Inelul I este extrem de important pentru activitatea antibacteriană caracteristică cu spectru larg şi este ţinta principală pentru enzimele de inactivare a bacteriilor. Funcţiile amino la 6' şi 2' sunt deosebit de importante deoarece kanamicina B (6'-amino. 2'- amino) este mai activă decât kanamicina A (6'-amino. 2'-hitail). care la rândul său este mai activă decât kanamicina C (6'-hidroxil. 2'-amino). Metilarea fie în poziţiile 6'-carbon, fie în poziţiile 6'-amino nu scade în mod apreciabil activitatea antibacteriană şi conferă rezistenţă la acetilarea enzimatică a grupării 6'-amino. Îndepărtarea grupării 3'-hidroxil sau a grupării •('-hidroxil sau a ambelor din kanamicină (de exemplu, 3'.4'-dideoxikanamicină B sau dibecacină) nu reduce potenţa antibac teriană. Gentamicinele nu au, de asemenea, funcţii de oxigen în aceste poziţii, la fel ca sisomicină şi netilmicină, care au, de asemenea, derivaţi ai netilmicinului. este inactivată de enzimele fosfotransferaze care fosforează târziu gruparea 3'-hidroxil. Evident, derivaţii 3'-fosforilaţi au afinitate foarte scăzută pentru situsurile de legare a aminoglicozidelor din rihozomii bacterieni.

Puţine modificări ale grupărilor funcţionale inelului II (deoxistreptamină) sunt posibile fără o pierdere apreciabilă a activităţii în majoritatea aminoglicozidelor. Gruparea I-amino a kanamicinei A poate fi acilată (de exemplu, amikacină), totuşi, cu activitatea reţinută în mare măsură. Netilmicina (1-Af-cthylsisomicin) renunţă potenţa antibacteriană a sisomicinei şi este rezistentă la mai multe enzime suplimentare care inactivează bacteriile. Se pretinde că 2"-hidroxizisomicina este rezistentă la tulpinile bacteriene care adenilează gruparea 2"-hidroxil a inelului III. în timp ce .'•deaminozozomicina prezintă o activitate bună împotriva tulpinilor bacteriene care elaborează enzime 3-acetilante.

Grupările funcţionale ale inelului III par a fi oarecum mai puţin sensibile la modificările structurale decât cele ale inelului I sau ale inelului II. Deşi 2"-deoxigentamicinele sunt semnificativ mai active decât omologii lor 2"-hidroxil, derivaţii 2"-:tmino (seldomicinele) sunt foarte activi. Gruparea 3"-amino a gentamicinelor poate fi primară sau secundară cu potenţă antibacteriană mare. Mai mult, gruparea 4"-hidroxil poate fi *axială* sau *ecuatorială* cu o mică modificare a potenţei.

În ciuda îmbunătăţirii potenţei antibacteriene şi a spectrului în rândul antibioticelor aminoglicozide semisintetice mai noi existente în mod natural, eforturile de a găsi agenţi cu marje de siguranţă îmbunătăţite au fost dezamăgitoare. Potenţialul de toxicitate al acestor agenţi chimioterapeutici importanţi continuă să restrângă utilizarea lor în mare parte la mediul spitalicesc.

Descoperirea agenţilor cu rapoarte mai mari de polcncy/toxicitate rămâne un obiectiv important al cercetării aminoglicozidelor. Io o recenzie acum oarecum învechită, totuşi. Pret [114] Ex presscd îndoială că multe descoperiri clinice semnificative în cercetarea aminoglicozidelor vor avea loc în viitor.

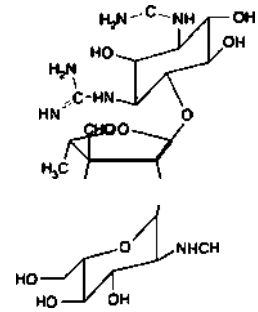
Produse

Sulfat de streptomicina, steril, USP. Streptomicina sullie este o pulbere albă, inodoră, higroscopică, dar stabilă.

spre lumină şi aer. Este liber solubil în apă, formând soluţii uşor acide sau aproape neutre. Este foarte puţin solubil în alcool şi este insolubil în majoritatea solvenţilor organici. Hidroliza acidă produce streplidină şi streptobiozamină, compusul care este o combinaţie de i.-streptoză şi N-metil-i.-glucozamină.

Streplidină

i-streptoza



N-Methyt-i-Glucozamlne

Streptomicină

Streptomicina acţionează ca o bază triacidă prin efectul celor două grupări guanidino puternic bazice şi al grupării metilamino mai slab bazice. Soluţiile apoase pot fi păstrate la temperatura camerei timp de o săptămână fără nicio pierdere a potenţei, dar sunt cele mai stabile dacă pH-ul este între 4,5 şi 7,0. Soluţiile se descompun dacă sunt sterilizate prin încălzire, astfel încât soluţiile sterile sunt preparate prin adăugarea de waler distilat steril la pulberea sterilă. Sărurile timpurii ale streptomicinei conţineau impurităţi greu de îndepărtat şi au provocat o reacţie asemănătoare histaminei. Prin formarea unui complex cu clorură de calciu a fost posibilă eliberarea streptomicinei de aceste impurităţi şi obţinerea unui produs care a fost în general bine tolerat.

Organismul care produce streptomicina. *Streptomyces griseus.* produce, de asemenea, câţiva alţi compuşi antibiotici: hidroxistreptomicina. manisidostreptomicina şi cicloheximidă (<?.v.). Dintre acestea, doar cicloheximida a atins importanţă ca substanţă utilă din punct de vedere medicinal. Termenul de *streptomicina A* a fost folosit pentru a se referi la ceea ce se numeşte în mod obişnuit streptomicina, iar manisidostreptomicina a fost numită *streptomicina B.* Hidroxistreptomicina diferă de streptomicina prin faptul că are o grupare hidroxil în locul unuia dintre atomii de hidrogen ai grupării metil strcptoză. Dostreptomicina Mannisi are un rest manoză ataşat în legătură glicozidică prin gruparea hidroxil de la C-4 a fragmentului W-mctil-L-glucozamină. Lucrarea lui Dyer şi a colegilor [1 116] de a stabili structura stereochimică a streptomicinei a fost finalizată şi confirmată cu sinteza totală a streptomicinei şi a dihidrostrptomicinei de către oamenii de ştiinţă japonezi . [11] '

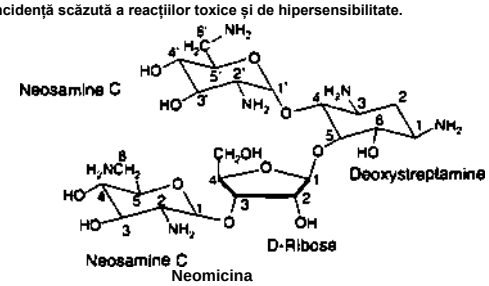
Din punct de vedere clinic, o problemă care apare uneori cu utilizarea streptomicinei este dezvoltarea timpurie a tulpinilor rezistente de bacterii, necesitând o schimbare a terapiei. Alţi factori care limitează utilizarea terapeutică a streptomicinei sunt toxicităţile cronice. Au fost observate reacţii neurotoxice după utilizarea streptomicinei. Acestea sunt caracterizate prin vertij, tulburări de echilibru şi diminuarea percepţiei auditive. În plus, nefrotoxicitatea apare cu o oarecare frecvenţă.

Pacienţii care urmează tratament cu streptomicină ar trebui să aibă controale frecvente ale parametrilor de monitorizare renală. Reacţiile de toxicitate cronică pot fi sau nu reversibile. Efectele toxice minore includ erupţii cutanate, stare de rău uşoară, dureri musculare şi febră cauzată de droguri.

Ca agent chimioterapeutic, streptomicina este activă împotriva numeroaselor bacterii Gram-negative şi Gram-pozitive . Una dintre cele mai mari virtuţi ale streptomicinei este eficacitatea sa împotriva bacilului tuberculos. *Mycobacterium tuberculosis* . În sine, antibioticul nu este un remediu, dar este un adjuvant valoros la alte modalităţi de tratament pentru tuberculoză . Cel mai mare dezavantaj al utilizării streptomicinei este dezvoltarea destul de rapidă a tulpinilor rezistente de microorganisme . În infecţiile care pot fi cauzate de bacterii sensibile atât la streptomicină, cât şi la penicilină, a fost recomandată administrarea combinată a celor două

antibiotice. Posibila dezvoltare a leziunilor nervului otic prin utilizarea continuă a preparatelor care conțin streptomicina a descurajat utilizarea unor astfel de produse. A existat o tendință tot mai mare de a rezerva produse cu streptomicina pentru tratamentul tuberculozei. Rămâne totuși unul dintre agenții de alegere pentru tratarea anumitor infecții bacteriene „profesionale" . cum ar fi bruceloza, tularemia, ciuma bubonica si morva. Deoarece streptomicina nu este absorbită atunci când este administrată pe cale orală sau este distrusă în mod semnificativ în tractul gastrointestinal, la un moment dat a fost folosită destul de pe scară largă în tratamentul infecțiilor tractului intestinal. Pentru acțiune sistemică, streptomicină este administrată de obicei prin injecție intramusculară.

Sulfat de neomicină, USP. În căutarea unor antibiotice mai puțin toxice decât streptomicina. Waksman și Lechcvalier"* au izolat neomicina (Mycifradin, Neobiotic) în 1949 din *Streptomyces fradiae.* De atunci, importanța neomicinei a crescut constant, iar astăzi, este considerată unul dintre cele mai utile antibiotice pentru tratarea infecțiilor gastrointestinale, infecțiilor dermatologice, infecțiilor dermatologice, precum și pentru acutizarea bacteriilor abdominale, chirurgicale și chirurgicale. reduce sau evită complicațiile cauzate de infecțiile de la flora bacteriană a intestinului. Are activitate cu spectru larg împotriva unei varietăți de organisme și prezintă o incidență scăzută a reacțiilor toxice și de hipersensibilitate.



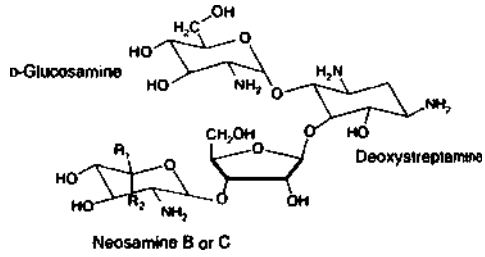
Neomicina

Neomicina sub formă de sare sulfat este o pulbere cristalină de culoare albă până la ușor galbenă, foarte solubilă în apă. Este higroscopic și fotosensibil (dar stabil pe o gamă largă de pH și la autoclavare). Sulfatul de neomicină conține echivalentul a 60% din baza liberă.

Neomicină, așa cum este produsă de *S. fradiae.* este un amestec de substanțe strâns înrudite. Inclus în „complexul de neomicină " este ncaminc (denumit inițial *tieomyctit A)* și neomicinele B și C. *S. fradiae* elaborează, de asemenea, un alt antibiotic . fradicin, care are unele proprietăți antifungice, dar nu are activitate antibacteriană. Această substanță nu este prezentă în neomicină „pură".

Structurile neaminc și neomicinei B și C sunt cunoscute, iar structurile configurațional absolute ale nca minc și neomicină au fost raportate de Hichcns și Rine hart." [9] Neantina poate fi obținută prin metanoliza neomicinelor B și C. în timpul căreia legătura glicozidică dintre deoxistreptamina și o-ribosc este o combinație de deoxistreptamina și o-ribosc. neosamina C. legată glicozidic *(a)* în poziția 4 a deoxistreptamincului, conform lui Hichens și Rinehart, neomicina B diferă de neomicină C prin natura zahărului atașat terminal la o-riboză, care [se] deosebește de *neosamina* C neozamină configurația este 2,6-diamino-2,6-didcoxi-i.-ido.se. în care orientarea grupării 6-aminometil este inversată către 6-amino-6-dcoxi-o-glucozaminâ în neozamina C. În ambele cazuri, legăturile glicozidice s-au presupus a fi *a.* Huettcnrauch [121] a sugerat mai târziu, totuși, că ambele zaharuri diantino din neomicina C au configurația D-glucoză și că legătura glicosidică este *0* în cea atașată la D-riboză. Această din urmă stereochimie a fost confirmată de sinteza totală a neomicinei C. [1] "

Sulfat de paromomicină, USP. Izolarea paromo micinei (Humatin) a fost raportată în 1956 dintr-o fermentație cu *Streptomyces* sp. (PD 04998), o tulpină despre care se spune că seamănă foarte mult cu 5. *rimostts* . Organismul părinte a fost obținut din probe de sol colectate în Columbia. Paromomie cin. totuși, seamănă mai mult cu neomicina și streptomicină în activitatea antibiotică decât oxi tetraciclina, antibioticul obținut din *S. rimosus.*



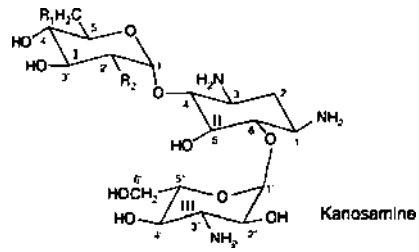
Paromomicină I: R^ $_{H}$: $_{R2}$ = $_{CH2NH2}$
Paromomicină II: R,= $_{CH2NH2}$: $_{R2}$ = H

Structura generală a paromomicinei a fost reponată de Haskell ct al. [123] ca un singur compus. Ulterior, determinările cromatografice au arătat că paromomicină constă din două fracții, paromomicină 1 și paromomicină 11. Structurile configurațional absolute pentru paromomicină, așa cum se arată în formula structurală, au fost sugerate de Hich cns și [Rinehart " 9 și confirmate] de DeJongh și colab. cel al neomicinei B. cu excepția faptului că paromomicină conține o-glucozaminc în loc de 6-amino-6-deoxi-ts

glucozamină găsită în neomicina B. Aceleași relații structurale se găsesc între paromomicină II și neomicina C. Combinația de o-glucozaminc și deoxistreptamină este obținută prin hidroliza parțială a ambelor paromomicine și se numește *paromamină* |4-(2-amino-2-dcoxi-a-4-deoxistreptamină).

Paromomicina are activitate antibacteriană cu spectru larg și a fost utilizată pentru tratamentul infecțiilor gastrointestinale cauzate de *Salmonella* și *Shigella spp.. și E. coli* enteropatogenă . În prezent, însă, utilizarea sa este limitată în mare măsură la tratamentul amibiazei intestinale. Paromomy cin este solubil în apă și stabil la încălzire într-un interval larg de pH.

Sulfat de Kanamicină, USP. Kanamicina (Kantrex) a fost înrudită în 1957 de către Umezawa și colaboratorii [25] de la *Streptmyces kanamyceticus.* Activitatea împotriva micobacteriilor și a multor bacterii intestinale, precum și a unui număr de agenți patogeni care prezintă rezistență la alte antibiotice, au adus o mare atenție acestui antibiotic. Ca urmare, kanamicina a fost testată și eliberată pentru uz medical într-un timp foarte scurt.



Kanamicină A: R, $_{-NH2}$; R2 . OH Kanamicină B: R, $_{-NH2}$; Ra . NH2 Kanamicină C: $_{R}$,-OH; R2 - $_{NH2}$

Activitatea de cercetare s-a concentrat intens pe determinarea - structurilor kanamicinelor. Cromatografia a arătat că *S. kanamyceticus* elaborează trei structuri rc-lstd îndeaproape; kanamicinele AB și C. Kanamicina care poate fi aplicată comercial este kanamicina A aproape

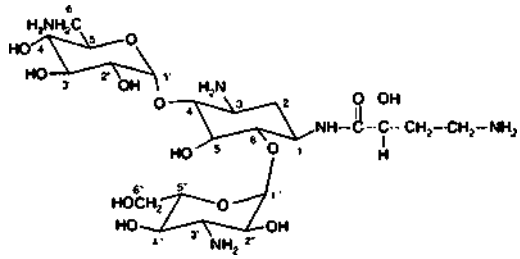
pură. cea mai puțin lotică dintre cele trei forme. Kanamicinele diferă doar prin moaticele de zahăr atașate oxigenului glicozidic pe poziția 4 a deoxistreptaminei centrale. Configurația absolută a deoxistreptaminei în kanamicine a raportat liyTatsuoka și colab. [126] este prezentat mai sus. Rlaţia chimică- >şoldurile printre kanamicine. neomicinele, iar paro- [1] mmyeinele au fost raportate de Hichens și Rinehart." [9] Luiamicinele nu au molecula de o-riboză care este prezentă nneomicine și paromomicin. Poate că această diferență structurală este legată de toxicitatea mai scăzută observată cu kanamicinele . deoxistreptamina este 3-amino-3-deoxi-n- 1 [glucoză (] 3 - o-glucozamină) în toate cele trei kanamicine . inelul Kanamicina A conţine 6-amino-6-deoxi-D-gtucosc;

glucosc; iar kanamicina C conține 2-amino-2-dcoxi-n-glucosc (vezi diagrama de mai sus).

Kanamicina este bazică și formează săruri de acizi prin grupările sale amino. Este solubil în apă ca bază liberă, dar este folosit în terapie ca sare sulfat, care este foarte solubilă. Este stabil atât la căldură, cât și la substanțe chimice. Soluțiile rezistă atât acizilor, cât și alcalinelor în intervalul de pH de la 2,0 la 11,0. Din cauza posibilei inactivări a oricărui agent, sărurile de kanamicina și penicilina nu trebuie combinate în aceeași soluție.

Utilizarea kanamicinei în Statele Unite este de obicei limitată la infecții ale tractului intestinal (de exemplu, dizenterie bacilară) și la infecții sistemice care decurg din bacili Gram negativi (de exemplu, *Klebsiella. Proteus. Enterohacter* și *Serratia* spp.) care au dezvoltat rezistență la alte antibiotice . De asemenea, a fost recomandat pentru anti sepsis preoperator al intestinului. Se absoarbe slab din tractul intestinal; în consecință, infecțiile sistemice trebuie tratate prin injecții intramusculare sau (pentru infecții grave) intravenoase . Aceste injecții sunt destul de dureroase și este indicată utilizarea concomitentă a unui anestezic local. Utilizarea kanamy cin în tratamentul tuberculozei nu a fost susținută pe scară largă de la descoperirea că micobacteriile dezvoltă rezistență foarte rapid. De fapt, atât experiența clinică, cât și munca experimentală [129] indică faptul că kanamicina dezvoltă rezistență încrucișată în bacilii tuberculoși cu dihidrostreptomicină . viomicina. si alte medicamente antituberculare. Ca și tomicină streptococică. kanamicina poate provoca scăderea sau pierderea completă a auzului. La dezvoltarea unor astfel de simptome, utilizarea sa trebuie oprită imediat.

Amikacin, USP. Amikacină, lA'-amino-a-hidroxibutirilcaninicina A (Amikin). este o parte semisintetică de aminoglico preparată pentru prima dată în Japonia. Sinteza implică în mod formal acilarea simplă a grupării l-amino a inelului deoxistreptaminic al kanamicinei A cu i.-AHBA. Acest derivat special de acil reține aproximativ 50% din activitatea originală a kanainicinei A împotriva tulpinilor sensibile de bacili Gram negativi. Derivatul L-AHBA este mult mai activ decât izomerul o. [13] „Trăsătura remarcabilă a amikacinei este că rezistă la atacul majorității enzimelor care inactivează hacteria și, prin urmare, este eficientă împotriva tulpinilor de bacterii care sunt rezistente la alte aminoglicozide," [0] inclusiv gentamicina și tobramicină. De fapt, este rezistent la toate enzimele cunoscute de inactivare a aminoglico-laterale, cu excepția aminotransferazei care acetilează gruparea 6'amino [109] și a 4'-nucleotidil- transferazei care adenilizează gruparea 4'-hidroxil a aminoglicozidelor . [108]

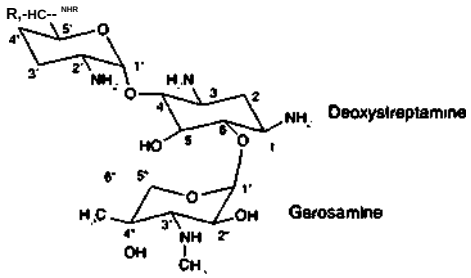


Amikacin

Studiile preliminare indică faptul că amikacina poate fi mai mică

ototoxice decât canamicina sau gentamicina." [1] Doze mai mari de amikacină sunt însă în general necesare pentru tratamentul majorității infecțiilor bacilare Gram-negative. Din acest motiv și pentru a descuraja proliferarea tulpinilor bacteriene rezistente la aceasta. amikacina este recomandată în prezent pentru tratamentul infecțiilor grave cauzate de tulpini bacteriene rezistente la alte aminoglicozide.

Sulfat de gentamicina, USP. Gentamicina (Garamycin) a fost izolată în 1958 și raportată în 1963 de Weinstein și colab. [1, 2] să aparţină grupului de antibiotice streptomicinoide (aminociclitol). Il se obtine comercial din *Micronionospora purpurea.* Ca și ceilalți membri ai grupului său, are un spectru larg de activitate împotriva multor agenți patogeni comuni, atât Gram-pozitivi, cât și Gram-negativi. Un interes deosebit este activitatea sa puternică împotriva *P. aeruginosa* și a altor bacili enterici Gram negativi.



Gentamicină C,; R,=R=CH, Gentamicină C a : R,=CH, R.=H
Gentamicină C,,,: R,-R,=H

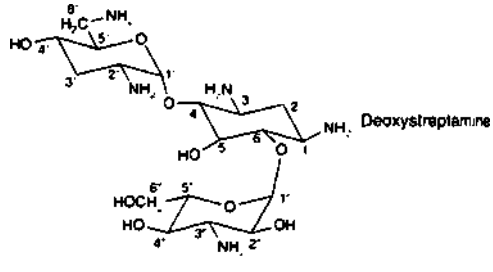
Gentamicina este eficientă în tratamentul unei varietăți de infecții ale pielii pentru care poate fi utilizată o cremă sau un unguent local. Deoarece nu oferă niciun avantaj real față de neomicina topică în tratamentul tuturor infecțiilor cu excepția pseudomonale, se recomandă totuși ca gentamicina topică să fie rezervată pentru utilizare în astfel de infecții și în tratamentul vaselor complicate de pscudonionemia. O soluție injectabilă care conține 40 mg de sulfat de gentamicină pe mililitru poate fi utilizată pentru infecții grave sistemice și ale tractului genito-urinar cauzate de bacterii Gram-negative, în special *Pseudomonas. Enterobacter,* și *Serratia* spp. Datorită dezvoltării tulpinilor acestor specii bacteriene rezistente la antibiotice cu spectru larg eficace anterior, gentamicina a fost utilizată pentru tratamentul infecțiilor dobândite în spital în infecțiile cauzate de astfel de organisme. Tulpini bacteriene rezistente care inactivează gentamicina prin adenilizare și acetilare. cu toate acestea, par să apară cu o frecvență în creștere .

Sulfatul de gentamicină este un amestec de săruri ale compușilor identificați ca gentamicine C|. C>. și Ci«. Aceste gentamicine au fost raportate de Cooper el al. [1] " pentru a avea structurile prezentate în diagramă. S-au stabilit, de asemenea, stereochimia absolută a componentelor zahărului și geometriile legăturilor glicozidice . [1] "

Coproduse, dar nu fac parte din produsul comercial, sunt gentamicinele A și B. Structurile lor au fost raportate de Maehr și Schaffner [1, 5] și sunt strâns înrudite cu cele ale gentamicinelor C. Deși moleculele de gentamicină sunt similare.

lar în multe feluri la alți aminociclitoli, cum ar fi streptomia cins. sunt suficient de diferite încât eficacitatea lor medicală este semnificativ mai mare. Sulfatul de gentamicină este o substanță care este solubilă în waler și insolubilă în alcool, acetonă și benzen. Soluțiile sale sunt stabile într-un interval larg de pH și pot fi autoclavate. Este incompatibil din punct de vedere chimic cu carbenicilina. iar cele două nu trebuie combinate în aceeași soluție intravenoasă.

Sulfat de tobramicină, USP. Introdus în 1976. sulfatul de tobra mycin (Nebcin) este cea mai activă dintre aminoglicozidele înrudite chimic numite *nebramycitts* obținute dintr-o tulpină de *Streptomyces tenehrarins.* Cinci membri ai complexului de nebramicină au fost identificați chimic. [1 "']

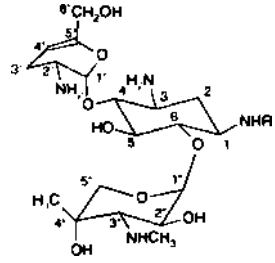


Tobramycin

Factorii 4 și 4' sunt 6"-O-carbamoilkanamicină B anil kanamicină B., respectiv factorii 5' și 6 sunt 6"-O-carbamoilcanamicina și tobramicină; iar factorul 2 este apramicină, o aminoglicozidă tetraciclică cu o structură centrală biciclică neobișnuită. Kanamicină B și tobramicină probabil nu apar în bulionul de fermentație per sc, dar sunt formate prin hidroliza derivaților de 6-O"-carbamoil în procedura de izolare.

Cea mai importantă proprietate a tobramicinei este activitatea sa împotriva majorității tulpinilor de *P. aeruginosa,* depășind-o de două ori de patru ori pe cea a gen tamicinei. Unele tulpini de genlamicină-rezisteni ale acestui organism supărător sunt sensibile la tobra mycin. alții sunt rezistenţi la ambele antibiotice."' Bacilii Otho Gram negativi și stafilococii sunt în general mai sensibili la gentamicina. Tobramicina seamănă mai mult cu kanamicina B ca structură (este 3'-dcoxicananiycin B).

Sulfat de netilmicină, USP. Sulfatul de netilmicină, l-iV-elhyl-sisomicina (Netromycin), este un derivat semisintetic preparat prin etilarea reductivă" [8] a sisomicinei. un antibiotic aminoglicozidic obținut din *Micromotiospom htyoensis.* [119] Structural, sisomicina și netilmicină asemănătoare complexului genta genmicină C|genta componentă.

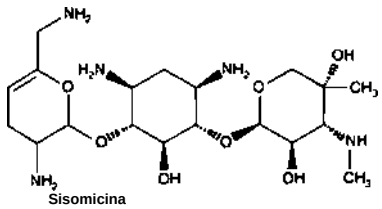


Sisomicina: RH
Netilmicină : RC2H5

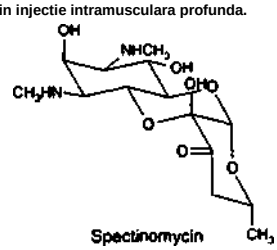
Împotriva majorității tulpinilor de Enlerobaccriaceae. *P. aerugi-* msa.andS. *aureus,* sisomicina și netilmicina sunt comparabile cu gentamicina ca potență. [140] Netilmicina este totuși activă împotriva multor tulpini rezistente la gentamicină, în special printre *E. coli. Ettterobacter. Klebsiella* și *Citrobacter* spp. Câteva tulpini de *P. aeruginosa rezistente la gentamicina. S. marcescens. și Proteus* spp. indol-pozitiv . sunt, de asemenea, sensibili la netilmicină. Foarte puține tulpini bacteriene rezistente la gentamicină sunt sensibile la sisomicină. cu toate acestea. Eficacitatea netilmicinei împotriva anumitor bacterii rezistente la gentamicină este atribuită rezistenței sale la inactivare de către enzimele bacteriene care adenililează sau fosforilează gentamicina și sisomicina. Evident, introducerea unei grupări 1-etil în sisomicină scade semnificativ afinitatea acestor enzime pentru moleculă într-o manieră similară cu cea observată în *INe-* amino-a-hidroxibutiril amida kanamicinei A (amikacină). Netilmicina, cu toate acestea, este inactivată de majoritatea enzimelor bacteriene care acetilează aminoglicozidele, în timp ce amikacina este rezistentă la majoritatea acestor enzime.

Proprietățile farmacocinetice și toxicologice ale netil micinei și gentamicinei par a fi similare clinic, deși studiile pe animale au indicat o nefrotoxicitate mai mare pentru gentamicină .

Sulfat de sisomicină, USP. Deși a fost aprobată (sau uz uman în Statele Unite, sisomicina nu a fost comercializată în această țară. Puterița și eficacitatea sa antibacterienă împotriva enzimelor inactivatoare de aminuglicozide seamănă cu cele ale gentamicinei. Sisomicina prezintă, de asemenea, proprietăți farmacocinetice și farmacologice similare cu cele ale gentamicinei.


Sisomicina

Spectinomicina clorhidrat, steril, USP. Clorhidratul de spectinomicină antibiutică iminociclitol (Trobicin). izolat de *Streptomyces spectabilis* și numit unce actinospectocin. a fost descris pentru prima dată de Lewis și Clapp. [141] Structura și stereochimia lui absolută au fost confirmate prin cristalografie cu raze X. [142] Apare sub formă de rahat, diclorhidrat pentahidrat cristalin, care este de masă în pielea uscată și foarte solubil în apă. Soluțiile de spectinomicină, un hemiacetal, se hidrolizează încet în picioare și trebuie preparate proaspăt și utilizate în 24 de ore. Il se administreaza prin injectie intramusculara profunda.


Spectinomycin

Spectinomicina este un antibiotic cu spectru larg, cu activitate moderată împotriva multor bacterii Gram-pozitive și Gram-negative. Diferă de streptomicina și aminoglicozidele care conțin streptamină în proprietăți chimice și antibacteriene. Ca și streptomicina, spectinomicina interferează cu legarea ARNt de ribozomi și astfel cu inițierea sintezei proteinelor. Spre deosebire de streptomicina sau antibiuticele care conțin strcptamină. oricum. nu provoacă citirea greșită a mesagerului. Spectinomicina exercită o acțiune bacteriostatică și este inferioară altor aminoglicozide pentru majoritatea infecțiilor sistemice. În prezent, este recummcndcd ca alternativă la sărurile penicilinei G pentru tratamentul gonoreei necomplicate. O rată de vindecare de mure de peste 90% a fost observată în studiile clinice pentru această indicație. Mulți medici preferă să utilizeze o tetraciclină sau eritromicină pentru prevenirea sau tratamentul suspectului de gonoree la pacienții sensibili la penicilină deoarece, spre deosebire de acești agenți, spectinomicina este ineficientă împotriva sifilisului. Mai departe. este mult mai scump decât eritromicina și majoritatea tetraciclinelor.

TETRACICLINE

Chimie

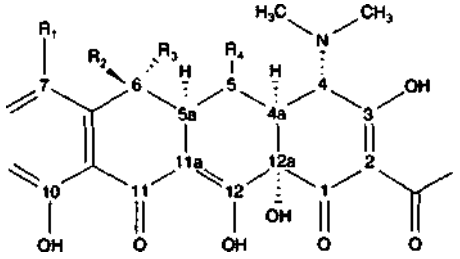
Printre cele mai importante antibiutice cu spectru larg se numără membrii familiei tetraciclinelor. Nouă astfel de compuși — tetraciclină, rulitetraciclină. oxitetraciclină. Clortetraciclină, dcmcclociclinc. meclociclina. metaci- elina. duxiciclină. și minociclina - au fost introduse în uz medical. Câteva altele au activitate antibiotică. Tetraciclinele sunt obținute prin procedee de fermentație din *Streptomyces* spp. sau prin transfunnatiuni chimice ale produselor naturale. Identitățile lor chimice au fost stabilite prin studii de degradare și confirmate de sinteza a trei membri ai grupului. Oxitetraciclină. [14'] - [144] 6-dcmetil-6-deoxitctraciclinc. [145] și anhidroclortetraciclină . [146] în lor («■) furms. Membrii importanți ai grupului sunt derivați ai unui octahidronaftacen, un sistem hidrocarbon care cuprinde patru inele inelare cu șase atomi. Numele grupului este derivat din acest sistem tetraciclic . Spectrele antibiotice și proprietățile chimice ale acestor compuși sunt foarte asemănătoare, dar nu identice.

Stereochimia tetraciclinelor este foarte complexă. Atomi de carbon 4. 4a. 5. 5a. 6. și 12a sunt potențial chirale, în funcție de substituție. Oxitetraciclina și doxiciclina, fiecare cu un substituent 5a-hidroxil, au șase centri asimetrici: celelalte, lipsite de chiralitate la C-5. au doar cinci. Determinarea stereochimiei absolute complete a tetraciclinelor a fost o problemă dificilă. Analiza detaliată a fracției de raze X [147] [149] a stabilit stereochimica pentru mula prezentată în Tabelul 10-6 ca orientări ale tetraciclinelor naturale și semisintetice. Aceste studii au confirmat, de asemenea, că sistemele conjugate există în structura de la C-10 la C-12 și de la Cl la C-3 și că formula reprezintă doar una dintre mai multe forme canonice care există în acele porțiuni ale moleculei.

Structura tetraciclinelor

Tetraciclinele sunt compuși amfoteri, săruri funing fie cu acizi, fie cu baze. În soluții neutre, aceste sub-

TABELUL 10-6 Structura tetraciclinelor



	Ri	RJ	Bj	«4
Tetraciclină	H	CH,	OH	H
Clortetraciclină	Cl	CH,	OH	II
Oxitetraciclină	II	Clh	OH	OH
Ik*medociclinc	Cl	H	OH	H
Metaciclinc	H	CHi		OH
Doxiciclina	H	H	CH.	OH
Minociclina	NICHO;	II	H	II

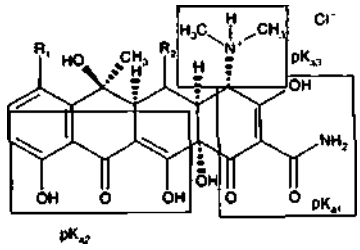
poziţiile există în principal ca zwitterionii. Sărurile acide, care se formează prin prolonarea grupării enol pe C-2. există compuşii săi cristalini care sunt foarte solubili în apă. Aceste antibiotice amfotere vor cristaliza din soluţiile apoase ale sărurilor lor, totuşi, dacă nu sunt stabilizate de un exces de acid. Sărurile clorhidrat sunt utilizate cel mai frecvent pentru administrare orală şi de obicei sunt încapsulate deoarece sunt amare. Sărurile solubile în apă pot fi obţinute şi din baze, cum ar fi hidroxidul de sodiu sau potasiu, dar nu sunt stabile în soluţii apoase. Sărurile insolubile în Waler se formează cu metale divalente şi polivalente.

Grupările structurale neobişnuite din tetracicline produc trei constante de aciditate în soluţii apoase de săruri acide (Tabelul 10-7). Grupurile funcţionale particulare responsabile pentru fiecare dintre valorile pKa termodinamice au fost determinate de Leeson ci al. [15 c], aşa cum se arată în diagrama de mai jos. Aceste grupări au fost identificate anterior de Stephens şi colab. ca situri de prolonare. dar atribuirile lor anterioare . care au produs valorile responsabile pentru pK, şi

TABELUL 10-7 Valori pKa (de clorhidrati) în soluţie apoasă la 2S°C

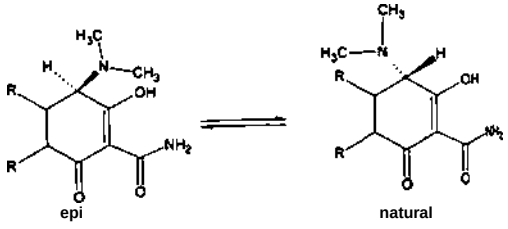
	pK.i	pK«	pK.,,
TcirwyclInc	33	7.7	9.5
Clortetraciclină	3.3	7.4	9.3
Demcelociclina	3.3	7.2	9.3
Oxitetraciclină	3.3	7.3	9-1
Doxiciclina	3.4	7.7	9.7
Minociclina	2,«	7.H	9.3

pKjj. erau opuse celor ale lui Leeson el al. [1 m] Această ultimă atribuire a fost fundamentată de Rigler el al. [15 ,]



aproximative pKa pentru fiecare dintre aceste grupe în cele şase săruri de tetraciclină de uz comun (Tabelul 10-7). Valorile sunt preluate de la Stephens et al.. [1 , 1] Benet şi Goyan, [15 ,] şi Barringer şi colab. [IM] pKa al grupării 7-dimetilamino a minociclinei (nelistată) este 5,0.

O proprietate interesantă a tetraciclinelor este capacitatea lor de a suferi epimerizare al C-4 în soluţii cu pH intermediar. Aceşti izomeri se numesc *epitetracicline.* În condiţii acide, se stabileşte un echilibru în aproximativ 1 zi şi constă din cantităţi aproximativ egale de izomeri . Structurile parţiale de mai jos indică cele două forme ale perechii epimerice. 4-epiteiraciclinele au fost izolate şi caracterizate. Aceştia prezintă o activitate mult mai mică decât izomerii „naturali", explicând astfel valoarea terapeutică scăzută a soluţiilor îmbătrânite.



Acizii tari şi bazele tari atacă tetraciclinele cu grupa hidroxil pe C-6. provocând o pierdere de activitate prin modificarea inelului C. Acizii puternici produc deshidratare printr-o reacţie care implică gruparea 6-hidroxil şi 5a-hidrogenul. Legătura dublă astfel formată între poziţiile 5a şi 6 induce o deplasare a poziţiei dublei legături dintre Cl la şi C-12 la o poziţie între C-II şi Cl la. formând sistemul de resonam mai favorizat din punct de vedere energetic al grupului naftalinei găsit în anhidroletraciclinele inactive. Bazele promovează o reacţie între gruparea 6-hidroxil şi gruparea cetonă din poziţia 11, determinând scindarea legăturii dintre atomii 11 şi I la, formând inelul lactonic găsit în izotetraciclina inactivă. Aceste două reacţii nefavorabile stimulate cadranul de cercetare au dus la dezvoltarea celui mai stabil şi mai lung-aciio! compuşii 6-dcoxitetraciclină. mclhaciclinc. cline doxycy . şi minociclină.

Complexele chelate stabile sunt formate de tetraciclină cu multe metale, inclusiv calciu, magneziu şi fier. Astfel de chelaţi sunt de obicei foarte insolubili în Waler, ceea ce reprezintă o absorbţie afectată a majorităţii (dacă nu a tuturor) tetraciclinei.

în prezența laptelui; antiacide care conțin calciu, magneziu și aluminiu; și săruri de fier. Alcalinizatori solubili. precum bicarbonatul de sodiu, scad, de asemenea, absorbția gastrointestinală a tetraciclinelor. [155] Deprotonarea tetraciclinelor la mai multe specii ionice și instabilitatea observată a acestor produse în soluții alcaline pot explica această observație. Afinitatea tetraciclinelor pentru calciu face ca acestea să fie încorporate în oase și dinți nou formați ca complexe tetraciclină-ortofosfat de calciu. Depunerea acestor antibiotice în dinți provoacă o decolorare galbenă care se întunecă (o reacție fotochimică) în timp. Clinele de tetracy sunt distribuite în laptele mamelor care alăptează și vor traversa bariera placentară în făt. Posibilele efecte ale acestor agenți asupra oaselor și dinților copilului trebuie luate în considerare înainte de utilizarea lor în timpul sarcinii sau la copiii sub 8 ani.

Mecanism de acțiune și rezistență

Proprietățile puternice de legare ale tetraciclinelor cu ionii metalici l-au determinat pe Albert' [56] să sugereze că orașele lor antibacteriene se pot datora capacității de a elimina ionii metalici esențiali ca compuși chelați. Elucidarea detaliilor mecanismului de acțiune al tetraciclinelor. [157], cu toate acestea, a definit mai clar rolurile specifice ale ionilor de magneziu în procesele moleculare afectate de aceste antibiotice în bacterii. Tetraciclinele sunt inhibitori specifici ai sintezei proteinelor bacteriene . Se leagă de subunitatea ribozomală 30S și. astfel, [»eventual legarea ARNt aminoacil la complexul ARNm-ribo-sw. Atât legarea aminoacil ARNt, cât și legarea tetraciclinelor la locul de legare ribozomal „necesită ioni de magneziu. [158] Tetraciclinele se leagă, de asemenea, de ribozomii de la mamifere, dar cu afinități mai mici și, aparent, nu ating suficiente concentrații intracelulare pentru a interfera cu sinteza proteinelor. Toxicitatea selectivă a

tetraciclinele față de bacterii depind puternic de capacitatea de autodistrucție a celulelor bacteriene de a concentra acești agenți în celulă. Tetraciclinele pătrund în celulele bacteriene prin două procese: difuzie pasivă și transport activ. Absorbția activă a tetraciclinelor de către celulele bacteriene este un proces dependent de energie care necesită adenozin trifosfat (ATP) și ioni de magneziu. [15]"

Trei mecanisme biochimic distincte de rezistență la tetracicline au fost descrise în bacterii:" [8]" *(a)* eflux mediat de proteinele transmembranare, cu transport activ, care reduce concentrația intracelulară de tetracicline; *(b)* protecție ribozomală, în care aparatul de sinteză a proteinelor bacteriene devine rezistent la acțiunea tetraciclinelor printr-o proteină inductibilă oxidativă: inductibilă a proteinelor *(ato)* plasmatice. Efluxul mediat de determinanții de proteină cromozomală *tet-A,* -H și -L și protecția ribozomală WM, -O și cele mai semnificative din punct de vedere clinic.

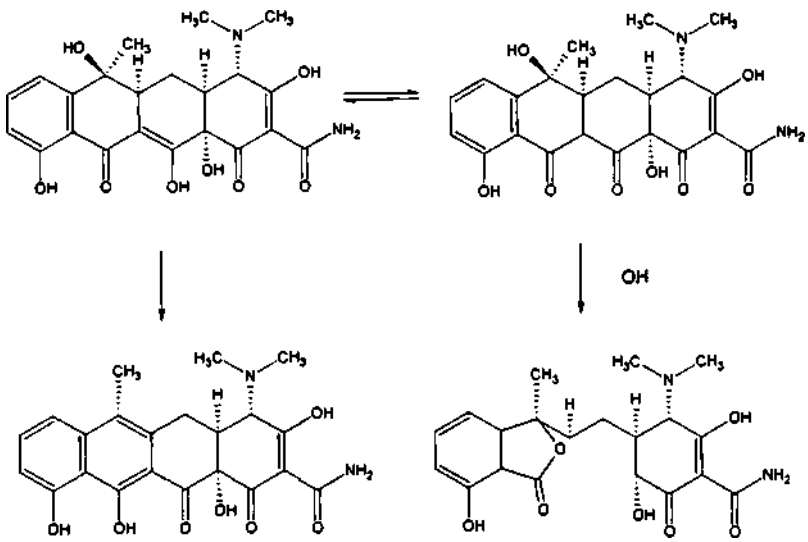
Spectrul de activitate

Tetraciclinele au cel mai larg spectru de activitate dintre toți agenții antibacterieni cunoscuți. Sunt active împotriva unei game largi de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative, spirochete, micoplasme, rickettsiae și chlamydiae. Potențialele lor indicații sunt. prin urmare, numeroase. Acțiunea lor bacteriostatică este totuși un dezavantaj în tratamentul infecțiilor care pun viața în pericol, cum ar fi septicemia, endocarditul și meningita; aminoglicozidele și/sau cefalospo rins sunt de obicei preferate pentru infecțiile Gram-negative și penicilele pentru infecțiile Gram-pozitive. Din cauza absorbției incomplete și a eficacității lor împotriva florei bacteriene naturale a intestinului, tetraciclinele pot induce

infectii cauzate de drojdia patogena *Candida albicans.* Rezistența la tetracicline atât în rândul bacteriilor Gram-pozitive, cât și a celor Gram-negative este relativ comună. Supcrinfecțiile cauzate de 5. *aureus* și *P. aeruginosa rezistente* au rezultat din utilizarea acestor agenți de-a lungul timpului. Tetraciclinele parenterale pot provoca leziuni hepatice severe, în special atunci când sunt administrate în doze excesive femeilor însărcinate sau pacienților cu insuficiență renală.

Relații structură-activitate

Cantitatea mare de cercetări efectuate pentru a pregăti modificări semisintetice ale tetraciclinelor și pentru a obține compuși individuali prin sinteză totală a relevat câteva SAR interesante. Sunt disponibile recenzii care discută SAR printre tetracicline în detaliu,"'"* [63] proprietățile lor



5.6-Anhydrotetracycline

tsotetracycline

moleculare și clinice."' [4] și sinteza și proprietățile lor chimice."'- ,M ı I65,1,16 Aici este prezentată doar o scurtă trecere în revistă a caracteristicilor de structură-activitate importante . reține activitatea caracteristică de spectru larg asociată cu această clasă antibiotică este 6-dcmetil-6-deoxitetraciclină. Multe dintre caracteristicile structurale precise prezente în această moleculă trebuie să rămână nemodificate pentru ca derivații să rețină activitatea atomilor de carbon I, 3. 4. 12.12 feţele estice ale moleculei, nu pot fi încălcate drastic fără efecte dăunătoare asupra proprietăților antimicrobiene ale derivaţilor rezultați.

Substituenții inelului A pot fi modificați doar ușor fără pierderea dramatică a potenței antibacteriene. Sistemul tricarbonilmetan enolizat de la Cl la C-3 trebuie să fie intact pentru o activitate bună. Înlocuirea amidei la C-2 cu alte funcții (de exemplu, aldehidă sau nitril) reduce sau elimină activitatea. Monoalchilarea azotului amidic reduce activitatea proporțional cu dimensiunea grupării alchil. Aminoalchilarea azotului amidic, realizată prin reacția Mannich . dă derivați care sunt substanțial mai solubili în apă decât tetraciclina părinte și sunt hidrolizați la aceasta in vivo (de exemplu, rolitetraciclină). Gruparea dimetilamino din poziția 4 trebuie să aibă orientarea *a* : 4-epitetraciclinele sunt mult mai puțin active decât izomerii naturali. Îndepărtarea grupării 4-dimetilamino reduce activitatea și mai mult. Activitatea este reținută în mare parte în aminele primare și W-metil secundare, dar se reduce rapid în minele de alchila superioară. O fuziune a inelului iMA/B cu o grupare ^-hidroxil la C-12a este de asemenea esențială. Esterii grupării hidroxil Cl 2a sunt inactivi, cu excepția esterului formil, care se hidrolizează ușor în soluții apoase. Alchilarea la Cl la conduce, de asemenea, la compuși inactivi, demonstrând importanța unei funcționalități ^-dicetonei enolizabile la Cl I și C-l2. Importanța formei sistemului inelar raciclic tet este ilustrată în continuare prin pierderea substanțială a potenței antibacteriene rezultată din epimerizarea la C-5a. Dehidrogenarea pentru a forma o legătură dublă între C-5a și C-1 la scade semnificativ activitatea, la fel ca și aromatizarea inelului C pentru a forma anhidrotetracicline.

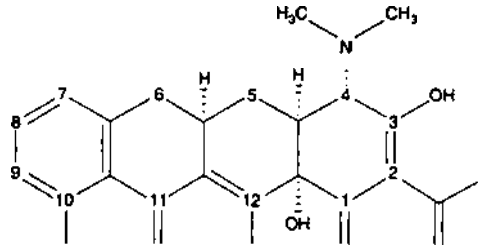
În contrast, substituenții din pozițiile 5. 5a. 6. 7, 8 și 9, reprezentând -fețele „nordice și vestice" în mare măsură hidrofobe ale moleculei, pot fi modificate cu diferite grade de succes, rezultând retenție și. uneori.

îmbunătățirea activității antibioticelor. O grupare 5-hidroxil, ca în oxitetraciclină și doxiciclină, poate influența proprietățile farmacocinetice, dar nu modifică activitatea antimicrobiană . 5a-Epitetraciclinele (preparate prin sinteză totală), deși foarte active in vitro, sunt, din păcate, mult mai puțin impresionante in vivo. 6-deoxitctraciclinele și 6-demetil-6-deoxitetraciclinele stabile la acid au fost utilizate pentru a prepara o varietate de derivați mono- și disubstituiți prin reacții de substituție electrofilă la C-7 și C-9 ale inelului D. Rezultatele mai utile au fost obținute cu introducerea substituenților la C-7. În mod ciudat, grupurile puternic de atragere de electroni (de exemplu, clorolortetraciclină] și nitro) și grupurile puternic donatoare de electroni (de exemplu, dimetilamino [mi nociclină]) sporesc activitatea. Această circumstanță neobișnuită este reflectată în studiile QSAR ale clinurilor tetracy substituite cu 7 și 9. " [3], „* [7] care a indicat o dependență pătrată (parabolică) de <r, constanta substituentă electronică a lui Hammel și inhibarea in vitro a *E. coli.* tulpina. Efectul introducerii substituenților la C-8 nu a fost studiat deoarece această poziție nu poate fi substituită direct prin reacții de substituție aromatică electrofile clasice: astfel. Derivații 8-sustituiți sunt disponibili numai prin sinteza totală. [168]

Cel mai fructuos loc pentru modificarea semisintetică a tetraciclinelor a fost poziția 6. Nici gruparea 6a-metil, nici gruparea 6/J-hidroxil nu sunt esențiale pentru activitatea antibacteriană. De fapt, doxiciclina și mcthaciclina sunt mai active in vitro decât oxitetraciclina lor părinte împotriva majorității tulpinilor bacteriene. Transformarea oxitetraciclinei în doxiciclină . care poate fi realizat prin reducerea metaciclinei."" dă un amestec 1:1 de doxiciclină și epidoxiciclină (care are o grupare metil orientată ^); dacă se folosește derivatul Cl la a-fluor al metaciclinei, se formează exclusiv epimerul)3-melil.' [7] " 6-Epidoxiciclina este mult mai puțin activă decât doxiciclina. 6-Demetil-6-deoxitetraciclina, sintetizată comercial prin hidrogenoliza catalitică a grupărilor 7-clor și 6-hidroxil ale 7-clor-6-demetiltetraciclinei. obținută prin fermentarea mutante a *Strefaciens aptomics a tulpinii* [7] *-cloro-6-hidroxil ale 7-cloro-6 - demetiltetraciclinei* . Cu toate acestea, puțin mai puternică decât tetraciclina, mai reușită din punct de vedere clinic este 6-demetil-6-deoxi-7-dimetilaminntetraciclina (minociclina) [173] datorită activității sale împotriva tulpinilor bacteriene rezistente la tetraciclina.

6-Deoxitetraciclinele posedă, de asemenea, avantaje chimice și farmacocinetice importante față de contrapanele lor 6-oxi Spre deosebire de acestea din urmă, ele sunt incapabile să formeze anhidrotew-cicline în condiții acide, deoarece nu se pot deshidrata la C-5a și C-6. Ele sunt, de asemenea, mai stabile în baa, deoarece nu suferă cu ușurință scindarea ^-cetonelor, urmată de lactonizare, pentru a forma izotetracicline. Deși îi lipsește o grupare 6-hidroxil, tnetaciclina împărtășește instabilitatea 6-oxitctraciclinelor în condiții puternic acetice, h suferă rearanjarea prototropă la anhidrotetraciclintă în cabana acidă, este stabilă la scindarea >3-cetonelor, urmată de lactonizarea la izotetraciclină în bază. Reducerea grupării 6-hidroxil modifică, de asemenea, în mod dramatic proprietățile de solubilitate ale tetraciclinelor. Acest efect se reflectă în coeficienți de partiție ulei/apă semnificativ mai mari ai 6-deoxi-tetraciclinelor decât a tetraciclinelor (Tabelul 10-8).' [7] "' [1] Liposolubilitatea mai mare a compușilor 6-deoxi are consecințe farmacocinetice importante." [2,] "' [4] Hen", doxiciclina și minociclina sunt absorbite mai complet după administrarea orală, prezintă fracții mai mari de

TABELUL 10-8 Proprietăți farmacocinetice* ale tetraciclinelor



Tetraciclină	Substituenți				Kp< octanol/apă pH 5,6*	Absorbit oral (%)	Excretat în fecale (%)	Excretat în urină (%)	Legat de proteine (%)	Volumul de distribuție (% greutate corporală)	Clearance-ul renal (mUmin/ 1,73 m^2)	Jumătate* de viață (h)
	C-5a	G 6a	G 6ß	C-7								
letrrcydinc	H	Cll $_6$	OH	H	0,056	58	20-50	bO	24-65	156-306	50-80	10
Owwrjcidinc	OH	CH,,	OH	H	0,075	77-80	50	70	20-35	180-305	99-102	9
(.'ilivxtix) Jine	H	CH,	OH	Cl	0,41	2L,W	>50	18	42-54	149	32	7
tencclocycltnc	H	H	OH	Cl	0,25	66	23-72	42	68-77	179	35	15
Ouwcvdinc	OH	Clk	II	H	0,95	93	20-40	27 39	60-91	63	18-28	15
.Mfixylinc	H	H	II	NiCllj).	LIO	100	40	5-11	55-76	74	5-15	19

„Valoare" luată de la Broun. J R.. și Irlanda. I) S.; Adv. Pharmacol. ChcinoOicr. I5:I6l. I97B. [1] Valoare» luată de la Colarn, Jl. şi Klink, PR: J. Pharm. Set. 58:158. 1969.

legarea de proteinele plasmatice și au volume mai mari de distribuție și rate de clearance renal mai scăzute decât Msytctraciclinele corespunzătoare.

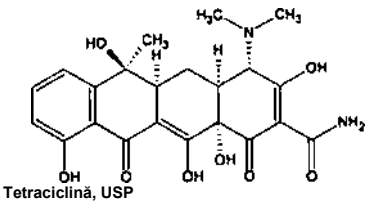
Substituenții polari (adică grupele hidroxil) la C-5 și C-6 scad solubilitatea lipidelor față de apă a tetraciclinelor. Ilie 6 pozitia este. cu toate acestea, considerabil mai sensibilă decât poziția 5 la acest efect. Astfel, doxiciclina (6-deoxi-5-Mitetraciclina) are un coeficient de partiție mult mai mare decât tetraciclina sau oxitetraciclina. Substituenți nepolari (cei cu valori pozitive <r ; vezi capitolul 2). de exemplu. 7-dimetilamino. 7-cloro. și 6-metil. au efectul opus. În consecință, coeficientul de partiție al clinei Chlortetracy este substanțial mai mare decât cel al tetraciclinei și puțin mai mare decât cel al dcmeclociclinei. Interesant, minociclina (5-demetil-6-deoxi-7-dimctilaminotetraciclina) are cel mai mare coeficient de partiție dintre cele mai frecvente și tetracicline.

Absorbția orală mai slabă a compușilor mai solubili în apă tetraciclină și oxitetraciclină poate fi atribuită mai multor factori. În plus față de dificultatea comparativă de a pătrunde în membranele lipidice, tetraciclinele polare au probabil mai multă complexare cu ionii metalici în intestin și suferă o distrugere catalizată de acid în stomac. Se crede, de asemenea, că o absorbție orală mai slabă, cuplată cu excreția biliară a unor tetracicline, cauzează o incidență mai mare a suprainfectiilor de la tulpini microbiene rezistente. Cu toate acestea, cele mai polare tetracicline sunt excretate în concentrații mai mari în urină (de exemplu 60% pentru tetraciclină și 70% pentru oxitetraciclină) decât compușii mai liposolubili, 33% pentru doxiciclină și doar 11% pentru minociclină). Reabsorbția tubulară renală pasivă semnificativă, cuplată cu fracții mai mari de legare de proteine, contribuie la reducerea

clearance-ul renal și durate mai lungi de acțiune a doxiciclinei și minociclinei în comparație cu cele ale celorlalte linii de tetracy. mai ales tetraciclina si oxitetraciclina. Minocyclinul se confruntă, de asemenea, cu N-dezalchilare semnificativă catalizată de oxigenazele citocromului P-450 din ficat, ceea ce contribuie la clearance-ul renal relativ scăzut. Deși toate tetraciclinele sunt distribuite pe scară largă în țesuturi, cele mai polare au volume de distribuție mai mari decât compușii nepolari. Cu toate acestea, tetraciclinele mai solubile în lipide se distribuie mai bine în țesutul slab vascularizat. De asemenea, se susține că distribuția doxiciclinei și a minociclinei în os este mai mică decât cea a altor tetracicline. [175]

Produse

Tetraciclină, USP. Studiile chimice asupra clinei Chlortetracy au dezvăluit că hidrogenoliza catalitică controlată a îndepărtat selectiv atomul de 7-cliloro și astfel a produs tetracylina (Achromycin. Cyclopar. Panmycin. Tetracyn). Acest procedeu a fost brevetat de Conover [176] în 1955. Mai târziu, tetracyclina a fost obținută din fermentații *ale Streptomyces* spp.. dar aprovizionarea comercială depinde încă în principal de hidrogenoliza -clortetraciclinei .



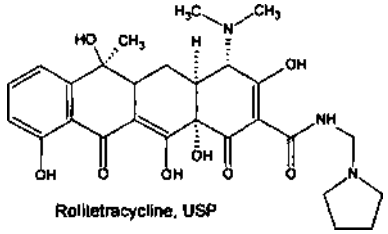
Tetraciclină, USP

Tetraciclina este 4-dimetilainino-1.4.4a.5.5a,6.11.12a-oc-tahidro-3.6.10.12.12a-pentahidroxi-6-metil-1.11-dioxo-2-naftacencarboxamidă. Este o sare cristalină galben strălucitor, care este stabilă în aer, dar se întunecă la expunerea la lumina puternică a soarelui. Tetraciclina este stabilă în soluții acide cu un pH peste 2. Este ceva mai stabilă în soluții alcaline decât clortetraciclina, dar ca și cele ale celorlalte linii de tetracy, astfel de soluții își pierd rapid potența. Un gram de bază necesită 2.500 ml de apă și 50 ml de alcool pentru ao dizolva. Sarea clorhidrat este utilizată cel mai frecvent în medicină, deși baza liberă este absorbită din tractul gaz-trointestinal aproximativ la fel de bine. Un gram de clorhidrat se dizolvă în aproximativ 10 ml de apă și în 100 ml de alcool. Tetraciclina a devenit cel mai popular antibiotic din grupul său, în mare parte pentru că concentrația sa plasmatică pare a fi mai mare și mai durabilă decât cea a oxitetraciclinei sau a clortetraciclinei. De asemenea, se găsește în concentrație mai mare în lichidul cefalorahidian decât în ceilalți doi compuși.

O serie de combinații de tetraciclină cu agenți care cresc rata și înălțimea concentrațiilor plasmatice sunt pe piață. Un astfel de adjuvant este clorură de magneziu hexahidrat (Panmycin). De asemenea, un complex de fosfat de tetraciclină insolubil (Tctrex) este realizat prin amestecarea unei soluții de tetraciclină, de obicei sub formă de clorhidrat, cu o soluție de metafosfat de sodiu. Există o varietate de revendicări referitoare la eficacitatea acestor adjuvanți. Mecanismele acțiunilor lor nu sunt clare, dar se pare că [acești] agenți măresc concentrațiile plasmatice față de cele obținute atunci când clorhidratul de tetraciclină este administrat pe cale orală. Re mmers et al.' [7-] 18,1 au raportat efectele pe care gluconații de aluminiu-calciu selectați complexați cu unele tetracycline [le] au asupra concentrațiilor plasmatice atunci când sunt administrați oral, intramuscular sau intravenos. Astfel de complexe au crescut nivelurile plasmatice la câini atunci când sunt injectate, dar nu și atunci când sunt administrate pe cale orală. Ei au observat, de asemenea, niveluri plasmatice crescute la animalele de experiență atunci când au fost administrate pe cale orală complexe de tetracicline cu metafosfat de aluminiu, pirofosfat de aluminiu, fosfinicodilactati de aluminiu și calciu. După cum sa menționat mai sus, tetraciclinele pot forma complecși stabili de chelat cu ioni metalici, cum ar fi calciu și magneziu . care întârzie absorbția din tractul gastrointestinal. Complexitatea sistemelor implicate nu a permis fundamentarea fără echivoc a ideii că acești adjuvanți concurează cu tetraciclinele pentru substanțe din tractul alimentar care altfel ar fi libere să se complice cu aceste antibiotice și, prin urmare, ar încetini absorbția lor . Cu siguranță, nu există dovezi că ionii metalici în sine acționează ca tampon, idee la care se face aluzie uneori în literatură.

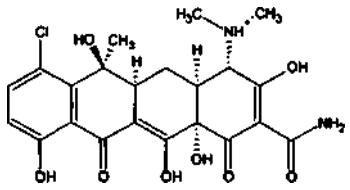
Clorhidratul de tetraciclină este disponibil și sub formă de unguente pentru administrare locală și oftalmică. O soluție topică este utilizată pentru gestionarea acneei vulgare.

Rolitetraciclină, USP. Rolitetraciclină. ALIpirolidinomcthyDtctraciclina (Syntetrin) a fost introdusă pentru utilizare prin injecție intramusculară sau intravenoasă. Acest derivat este obținut prin condensarea tetraciclinei cu pirolidină și pentru maldehidă în prezența alcoolului terț-butilic. Este foarte solubil în apă (I g se dizolvă în aproximativ 1 ml) și oferă un mijloc de injectare a antibioticului într-un volum mic de
soluție. A fost recomandat pentru cazurile în care formele de dozare orală nu sunt potrivite, dar nu mai este utilizat pe scară largă.



Rolitetracycline, USP

clortetraciclină , USP. Clina clortetracy (clorhidrat de aureomicina) a fost izolată de Dug-gar [181] în 1948 din 5. *aureofaciens.* Acest compus, care a fost produs într-o căutare extinsă de noi antibiotice, a fost primul din grupul de tetracicline de mare succes. Curând a devenit un antibiotic valoros cu activități cu spectru larg.

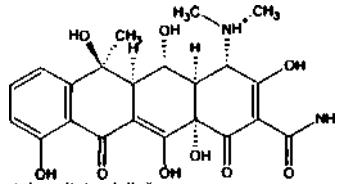


Clortetraciclină clorhidric

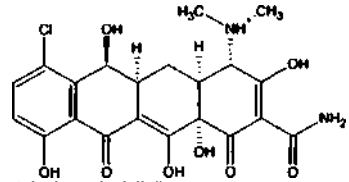
Este folosit în medicină în principal ca sare acidă a compusului a cărui denumire chimică sistematică este 7-clor-4-(dimetilamino)-l.4.4a,5.5a.6.l 1.12a-octahidro-3.6.10. 12.12a-pentahidroxi-6-metil I-1,11-dioxo-2-nafleen-carboxamidă. Sarea clorhidrat este o pulbere cristalină cu o culoare galben strălucitor, care a sugerat numele său de marcă. Aureomicina. Este stabil în aer, dar ușor fotosensibil și trebuie protejat de lumină. Este inodor și amar Un gram de sare clorhidrat se va dizolva în aproximativ 75 ml de apă, producând un pH de aproximativ 3. Este doar puțin solubil în alcool și practic insolubil în alți solvenți organici.

Formele orale și parenterale ale clortetraciclinei an.* nu mai sunt utilizate din cauza biodisponibilității slabe și a proprietăților farmacocinetice inferioare ale medicamentului. Este încă comercializat sub formă de unguent pentru uz topic și oftalmic.

oxitetraciclină , USP. La începutul anului 1950. Finlay et al. [182] au raportat izolarea oxitetraciclinei (Ter ramicină) din *S. riinosits.* Acest compus a fost în curând identificat ca un analog chimic al clortetraciclinei care a arătat proprietăți antibiotice similare. Structura oxitetraciclinei a fost elucidată de Hochstein și colab.. [18,1] și această lucrare a oferit baza pentru confirmarea structurii tetraciclinelor de vidre.



Clorhidrat de oxitetraciclină

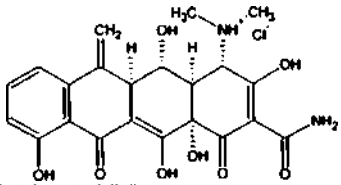


Clorhidrat de demeclociclină

de oxitetraciclină este un compus cristalin galben pal, amar. Baza amfoteră este doar puțin solubilă în apă și ușor solubilă în alcool. Este inodor și stabil în aer, dar se întunecă la expunerea la lumina puternică a soarelui. Sarea clorhidrat este o pulbere galbenă stabilă, care este mai amară Ilian baza liberă. Este mult mai solubil în apă. I g se dizolvă în 2 inL. și mai solubil în alcool decât baza liberă. Ambii compuși sunt inactivați rapid de hidroxizi alcalini și de soluții acide sub pH 2. Ambele forme de oxitetraciclină sunt absorbite rapid și la fel de bine din tractul digestiv, astfel încât singurul avantaj real pe care îl oferă baza liberă față de sarea clorhidrat este că este mai puțin amară. Clorhidratul de oxitetraciclină este utilizat și pentru - administrarea parenterală (intravenoasă și intramusculară).

Clorhidrat de metaciclină, USP. Sinteza mcthacy c1 i ne. Clorhidrat de 6-deoxi-6-dcnictil-6-metilen-5-oxitetraciclinc (rondomicină). raportat de Black-»oodelal. [IM] în 1961. a fost realizată prin modi- Icație chimică a oxitetracielinc. Are un spectru antibiotic ca cel al celorlalte tetracicline, dar o potenta mai mare: aproximativ 600 mg de metaciclina este echivalent cu 1 g de tetraciclina. Valoarea sa deosebită constă în timpul de înjumătățire plasmatică mai lung; dozele de 300 mg produc activitate antibacteriană serică continuă timp de 12 ore. Manifestările și contraindicațiile sale toxice sunt similare cu cele ale celorlalte tetracicline.

Stabilitatea mai mare a metaciclinei. atât in vivo, cât și in vitro, rezultă din modificarea la C-6. Îndepărtarea grupării ri hidroxi crește semnificativ stabilitatea inelului C atât la acizi, cât și la baze, prevenind formarea izotetracidinelor de către baze. Anhidrotctraciclinele încă se pot forma, totuși . prin izomerizare catalizata de acid in conditii puternic acide. Clorhidratul de metaciclină este o pulbere cristalină, de culoare galbenă până la galben închis, ușor solubilă în apă și insolubilă în solvenți nepolari. Trebuie depozitat în recipiente ușoare, rezistente la lumină, într-un loc răcoros.



Clorhidrat de metaciclină

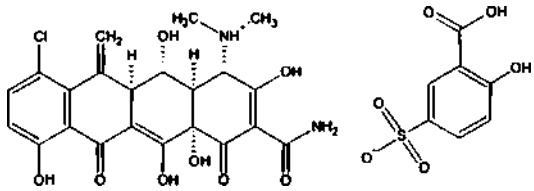
Demedociclină, USP. Demeclociclina. 7-clor-6-de-actiltetraciclina (Declomycin), a fost izolată în 1957 de McCormick și colab.' [11] dintr-o tulpină mutantă de S. *aureofacienx.* Din punct de vedere chimic, este 7-clor-4-(dimctilamino)1.4.4a.5.5a.6.

11. 12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pcntahidroxil, l-dioxo-2-naftacciiccarboxamidă. Astfel, ea diferă de Clortetra ciclină numai prin absența grupării metil pe C-6.

ci

Demeclociclina este o pulbere galbenă, cristalină, inodoră și amară. Este puțin solubil în apă. Soluția Al % are un pH de aproximativ 4,8. Are un spectru antibiotic ca al altor tetracicline, dar este ceva mai activ decât celelalte împotriva majorității microorganismelor pentru care sunt utilizate. Acest lucru, împreună cu rata sa mai lentă de eliminare prin rinichi, face ca demeclociclina să fie la fel de eficientă ca și celelalte tetracicline, la aproximativ trei cincimi din doză. Ca și celelalte tetracicline, poate provoca reacții rare de fotosensibilitate care produc eritem care modifică expunerea la lumina soarelui. Demeclociclina poate produce această reacție ceva mai frecvent decât celelalte tetracicline. Incidența decolorării și a petei dinților la tineri de la demeclociclină pare să fie la fel de scăzută ca cea de la alte tetracicline.

Sutfosalicilat de meclociclină, USP. Meclociclinc. 7-clor-6-deoxi-<i-demetil-6-nielilen-5-oxitctraciclină sulfosalicilat (Meclan). este un derivat semisintetic preparat din oxitetracyelinc. [IM] Deși meclociclina a fost utilizată în Europa de mulți ani, ii a devenit disponibilă doar relativ recent în Statele Unite pentru o singură indicație terapeutică, tratamentul acneei. Este disponibil sub formă de sare sulfosalicilatc într-o cremă de 1%.

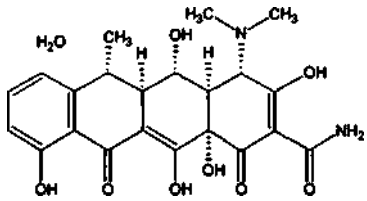


Sulosalcilat de meclociclină

Sulfosalicilatul de meclociclină este o pulbere cristalină, galben strălucitor, ușor solubilă în apă și insolubilă în solvenți organici. Este sensibil la lumină și trebuie depozitat în recipiente rezistente la lumină.

Doxiciclină, USP. O adăugare mai recentă la grupul de antibiotice tetracicline disponibile pentru terapia antibacteriană este doxiciclina. a-6-deoxi-5-oxitetraciclină (Vibra mycin). raportat pentru prima dată de Stephens și colab.'" [5] în 1958. A fost obținut mai întâi cu randamente mici printr-o transformare chimică a oxitetraciclinei, dar acum este produs prin hidrogenarea catalitică a metaciclinei sau prin reducerea unui derivat benzilmercap tan al metaciclinei cu nichel Raney. „El din urmă.

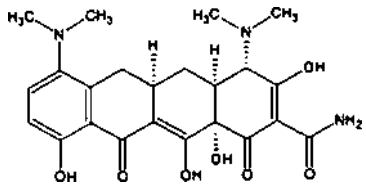
procedeul produce o formă aproape pură a epimerului 6a-metil . Epimerul 6«-metil este de peste 3 ori mai activ decât /J-epimcr. [16, 1] Aparent, diferența de orientare a grupărilor metil, care afectează uşor formele moleculelor, determină o diferenţă substanţială de efect biologic. De asemenea, absența grupării 6-hidroxil produce un compus care este foarte stabil în acizi şi baze şi care are un timp de înjumătățire biologic lung. In plus, se absoarbe foarte bine din tractul gastrointestinal, permitand astfel administrarea unei doze mai mici. Cu el se obțin niveluri ridicate de țesut. şi spre deosebire de alte tetracicline, doxiciclina aparent nu se acumulează la pacienții cu insuficiență renală. Prin urmare, este de preferat pentru pacienții uremici cu infecții în afara tractului urinar. Clearance-ul său renal scăzut îi poate limita, totuşi, eficacitatea în infecțiile tractului urinar.

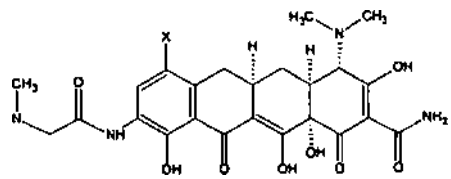


Doxiciclina

Doxiciclina este disponibilă sub formă de sare hidrat, sare clorhidrat solvatată ca hemietanolat hemihidrat şi monohidrat. Forma hidrat este puțin solubilă în apă şi se foloseşte în capsulă: monohidratul este insolubil în apă şi este utilizat pentru suspensii apoase, care sunt stabile până la 2 săptămâni când sunt păstrate la loc răcoros.

Clorhidrat de minociclină, USP. Minociclina. 7-di-metilamino-6-demetil-6-deoxitctraciclină (Minocin, Vectrin). cea mai puternică tetraciclină utilizată în prezent în terapie . se obține prin metilarea reductivă a 7-nilro-Me- metil-6-deoxitctraciclinei. [172] A fost lansat pentru utilizare în Statele Unite în 1971. Pentru că minociclina, ca şi doxiclina . lipsit de gruparea 6-hidroxil, este stabil în acizi şi nu se deshidratează sau rearanjează în forme anhidro sau lactonă. Minociclina este bine absorbită pe cale orală pentru a da niveluri ridicate în plasmă şi țesut. Are un timp de înjumătățire seric foarte lung, rezultat din excreția urinară lentă şi legarea moderată de proteine. Doxiciclina şi minociclina, împreună cu oxitetraciclina, prezintă cea mai mică legare de calciu in vitro dintre tetraciclinele disponibile clinic. Proprietățile de distribuție îmbunătățite ale 6-deoxiletraeyelincs au fost atribuite unei solubilități mai mari în lipide.





X ' N(CH3)J 9-(Dlmelhylgfycylamino)minocyclIne (DMG-MINO)
X = H 9-(Dimethylglycylamino)-6-<iemethyt-6-deoxytetracyclIne (DMG-DMDOT)

Minociclina

Poate cea mai remarcabilă proprietate a minociclinei este activitatea sa față de bacteriile Gram-pozitive, în special Iococii staficoci şi streptococi. De fapt, minociclina a fost eficientă împotriva tulpinilor de stafilococ care sunt rezistente la meticilină şi la toate celelalte tetracicline, inclusiv doxiciclina." Deşi este îndoielnic că minociclina va înlocui agenții bacterici pentru tratamentul infecțiilor cu stafilococ care pun viața în pericol, poate deveni o alternativă utilă pentru tratamentul infecțiilor mai puțin grave. Minociclina a fost recomandată pentru tratamentul bronşitei cronice şi al altor infecții ale tractului respirator superior. În ciuda clearance-ului său renal relativ scăzut, compensat parțial de niveluri ridicate în ser şi țesut, a fost recomandat pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar. A fost eficient în eradicarea *N. meningitidis* la purtătorii asimptomatici.

TETRACICLINE MAI NOI

În ciuda spectrului remarcabil de larg de activitate antimicrobiană a tetraciclinelor, apariția pe scară largă a genelor bacteriene şi a plasmidelor care codifică rezistența la tetracicline a impus din ce în ce mai mult limitări aplicațiilor clinice ale acestei clase de antibiotice în ultimii ani. [164] Această situație i-a determinat pe cercetătorii de la Laboratoarele Lederle să reinvestigheze SAR ale tetraciclinelor substituite în inelul aromatic (D) în efortul de a descoperi analogi care ar putea fi eficienți împotriva tulpinilor rezistente. Ca urmare a acestor eforturi, glicilciclinele. o clasă de tetracicline 9-dimetilglicilamino-(DMG)-substituite, exemplificate prin DMG-minociclină (DMG-MINO) şi DMG-6-mctyl-6-dcoxitc-traciclină (DMG-DMDOT). au fost descoperite. [187 189]

Glicilciclinele păstrează din nou spectrul larg de activitate şi potență prezentate de tetraciclinele originale, tulpinile microbiene sensibile la tetracicline şi sunt foarte active împotriva tulpinilor bacteriene care prezintă rezistență la tetracicline mediată de eflux sau determinanți de protecție ribozomală. Dacă evaluările clinice în curs de desfăşurare ale glicilciclinelor stabilesc profiluri toxicologice şi farmacocinetice favorabile pentru acești compuşi, ar putea fi lansată o nouă clasă de tetracicline de „a doua generație".

MACROLIDE

Printre multele antibiotice izolate din actinomicete se numără grupul de compuși înrudiți chimic numiți *mac rolides.* În 1950. picromicină. primul din acest grup care a fost identificat ca un compus macrolid, a fost raportat pentru prima dată. În 1952. eritromicina și carbomicina au fost raportate ca noi antibiotice și au fost urmate în anii următori de alte macrolide. În prezent, sunt cunoscuți peste 40 de astfel de compuși, iar în viitor este posibil să apară alții noi. Dintre toate acestea, doar două. eritromicina și oleandomicină au fost disponibile în mod constant pentru uz medical în Statele Unite. În ultimii ani, interesul s-a deplasat de la noile macrolide izolate din probe de sol (de exemplu, spi ramicină, josamicina și rozamicina). toate acestea până acum s-au dovedit a fi inferioare clinic eritromicinei și derivaților semisintetici ai eritromicinei (de exemplu claritromicină și azitromicină), care au proprietăți farmacocinetice superioare datorită stabilității lor sporite a acidului și proprietăților de distribuție îmbunătățite.

Chimie

Antibioticele macrolide au trei caracteristici chimice comune: *(a)* un inel mare de lactonă (care a determinat denumirea de *macrolidă). (b) o* grupare cetonă și *(c)* un amino zahăr legat glicozidic. De obicei, inelul lactonic are 12, 14 sau 16 atomi în el. și este adesea nesaturată, cu o grupare olefinică conjugată cu funcția cetonică. (Lactonele polien macrociclice, cum ar fi natamicina și amfotericina B; ansamicinele, cum ar fi rifampicina; și lactonele polipeptidice, în general, nu sunt incluse printre antibioticele macrolide.) Ele pot avea, în plus față de zahăr amino, un zahăr neutru care este legat glicozidic de inelul lactonic (sec. gruparea dimetilică de sub amino). porțiune de zahăr, macrolidele sunt baze care formează săruri cu valori pK_a cuprinse între 6,0 și 9,0. Această caracteristică a fost utilizată pentru a face săruri utile din punct de vedere clinic . a mai multor recenzii [1, 0,1,1]

Mecanisme de acțiune și rezistență

Sunt cunoscute câteva detalii despre mecanismul acțiunii antibacteriene a

llotycin) din *Streptomyces erythraeus.* A atins o acceptare rapidă precoce ca un antibiotic bine tolerat de valoare pentru tratamentul unei varietăți de infecții ale căilor respiratorii superioare și ale țesuturilor moi cauzate de bacterii Gram-pozitive. De asemenea, este eficient împotriva multor boli venerice, inclusiv gonoree și sifilis, și oferă o alternativă utilă pentru tratamentul multor infecții la pacienții alergici la peniciline. Mai recent, eritromicina s-a dovedit a fi o terapie eficientă pentru pneumonia cu agent Eaton , *Mycoplasma pneumoniae), bolile* nereale cauzate de chlamydia, enterita bacteriană cauzată de *Campylobacter jejuni* și boala legionară.

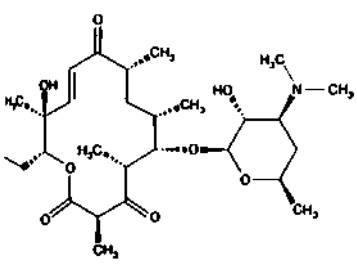
eritromicinei. Se leagă selectiv la un loc specific din subunitatea ribozomală 50S pentru a preveni etapa de translocare a sintezei proteinelor bacteriene. [1, 2] Nu se leagă de ribozomii mamiferelor. Rezistența pe scară largă, nespecifică la acțiunea antibacteriană a eritromicinei în rândul multor specii de bacili Gram negativi pare să fie în mare măsură legată de incapacitatea antibioticului de a pătrunde în pereții celulari ai acestor organisme. [1, 3] De fapt, sensibilitățile membrilor familiei Enterobacteriaceae sunt dependente de pH, MIC-urile scăzând în funcție de creșterea pH-ului. Mai departe mai mult. protoplastele din bacili Gram negativi, care nu au pereții celulari, sunt sensibile la eritromicină. Un mecanism de rezistență foarte specific la antibioticele macrolide apare în tulpinile de S. *aureus rezistente la eritromicină.* [9 *,' 1,5] Astfel de tulpini produc o enzimă care metilează un reziduu specific de adenină la locul de legare a eritromicinei al subunității ribozomale bacteriene 50S. ARN-ul ribozomal metilat rămâne activ în sinteza proteinelor, dar nu se mai leagă de eritromicină. Rezistența bacteriană la lincomicine apare aparent și prin acest mecanism.

Spectrul de activitate

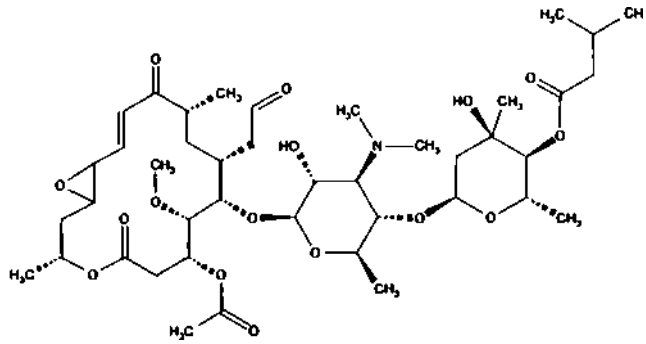
Spectrul de activitate antibacteriană a macrolidelor mai puternice, cum ar fi eritromicina, seamănă cu cel al penicilei . Ele sunt frecvent active împotriva tulpinilor bacteriene care sunt rezistente la peniciline. Macrolidele sunt în general eficiente împotriva majorității speciilor de bacterii Gram-pozitive, atât coci, cât și bacili, și prezintă o eficacitate utilă împotriva cocilor Gram-negativi, în special *Neisseria* spp. Multe dintre macrolide sunt eficiente și împotriva *Treponema pallidum.* Spre deosebire de penicilina, macrolidele sunt, de asemenea, eficiente împotriva *Mycoplasma, Chlamydia, Campylobacter* și *Legionella* spp. Activitatea lor împotriva majorității speciilor de bacili Gram negativi este în general scăzută și adesea imprevizibilă, deși unele tulpini de *H. influenzae* și *Brucella* spp. sunt sensibili.

Produse

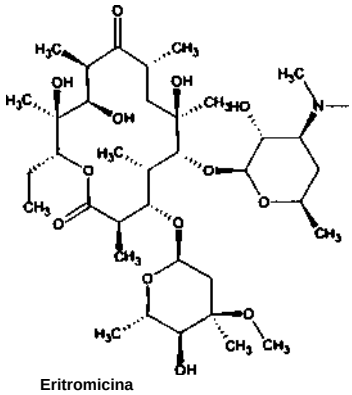
Eritromicină, USP. La începutul anului 1952, McGuire et al." [6] a raportat izolarea eritromicinei (E-Mycin. Erythrocin.



Picromycin



Carbomycin A



Eritromicina

Produsul comercial este eritromicina A. care diferă de precursorul său biosintetic, eritromicina B. prin faptul că are o grupare hidroxil în poziţia 12 a agliconei. Structura chimică a eritromicinei A a fost raportată de Wiley şi colab. [1, 7] în 1957 şi stereochimia sa de către Celmer [lw] în 1965. O sinteză elegantă a eritronolidei A, agliconul prezent în eritromicina A. a fost descrisă de Corey şi asociaţii . [1 ""]

Aminozahărul ataşat printr-o legătură glicozidică la C-5 este desozamina. o structură găsită într-un număr de alte antibiotice macrolide. Amina terţiară a dezozaminei (3.4. 6-trideoxi-3-dimetilamino-o-AvA>-hexoză) conferă eritromicinei un caracter bazic şi oferă mijloacele prin care sărurile acide pot fi preparate. Cealaltă structură de carbohidraţi legată ca glicozidă la C-3 se numeşte *cladinoză* (2.3.6-tri-deoxi-3-metoxi-3-C-metil-L-ri/w-hexoză) şi este unică pentru molecula de eritromicină.

Aşa cum este obişnuit cu alte antibiotice macrolide, compuşii strâns legaţi de eritromicină au fost obţinuţi din filtrate de cultură de *S. erythraeus*. S-au găsit doi astfel de analogi, eritromicinele B şi C. Eritromicina B diferă de eritromicina A doar la C-12. la care un hidrogen a înlocuit gruparea hidroxil. Analogul B este mai stabil la acid, dar are doar aproximativ 80% din activitatea eritromicinei. Analogul C diferă de eritromicină prin înlocuirea grupării metoxil de pe fragmentul de cladinoză cu un atom de hidrogen. Pare a fi la fel de activ ca eritromicina, dar este prezent în cantităţi foarte mici în lichidele de fermentare.

Eritromicina este o pulbere cristalină foarte amară, albă sau galben-albă. Este solubil în alcool şi în ceilalţi solvenţi organici obişnuiţi, dar doar puţin solubil în apă. The

baza liberă are un pK , de 8,8. Soluţiile apoase saturate dezvoltă un pH alcalin în intervalul de la 8,0 la 10,5. Este extrem de instabil la un pH de 4 sau mai mic. pH-ul optim pentru stabilitatea eritromicinei este la sau aproape de neutralitate.

Eritromicina poate fi utilizată ca bază liberă în forme de dozare orală şi pentru administrare topică. Pentru a-şi depăşi amărăciunea şi absorbţia orală neregulată (rezultată din distrugerea acidului şi adsorbţia pe alimente), au fost dezvoltate diferite forme de doză de bază de eritromicină acoperite enteric şi cu eliberare întârziată. Aceste forme au reuşit pe deplin să depăşească amărăciunea, dar au rezolvat doar probleme marginale de absorbţie orală. Eritromicina a fost modificată chimic având în vedere în primul rând două obiective diferite: *(a)* pentru a-şi creşte solubilitatea în apă sau lipide pentru formele de dozare parenterale şi *(b)* pentru a creşte stabilitatea sa acidă (şi, posibil, solubilitatea sa în lipide) pentru o absorbţie orală îmbunătăţită. Derivaţii modificaţi ai antibioticului sunt de două tipuri: săruri acide ale grupului dimetilamino a fragmentului dezozamină (de exemplu, glucoheptonat, lactobionat şi stearat) şi esterii grupării 2'-hidroxil a desozaminei (de exemplu, etilsuccinat şi propionat, cunoscut sub numele de sare de lauril sulfat şi estolat).

Sarea stearat şi esterii etilsuccinat şi propionat sunt utilizaţi în forme de doză orală destinate să îmbunătăţească absorbţia antibioticului. Stearatul eliberează baza de eritromicină în tractul intestinal, care este apoi absorbită. Sucinatul de etil şi estolatul sunt absorbite în mare parte intacte şi sunt hidrolizate parţial de esterazele plasmatice şi tisulare pentru a da eritromicină liberă. Problema biodisponibilităţii antibioticului din diferitele sale doze orale şi forme chimice ha* a provocat îngrijorare şi dispute considerabile în ultimele două decenii. [200, 2 " 5] Se crede în general că 2'-cstcrs în sine au activitate antibacteriană intrinsecă mică sau deloc [2 " 6] şi. prin urmare, trebuie hidrolizat la antibioticul părinte in vivo Deşi etilsuccinatul este hidrolizat mai eficient decât estolatul in vivo şi, de fapt, oferă niveluri mai mari de eritromicină după administrarea intramusculară, o doză egală de estolat dă niveluri mai mari de antibiotic liber după administrare orală. [21, 1, 2 " 5] Absorbţia orală superioară a estolatului este atribuită atât stabilităţii sale mai mari acide, cât şi absorbţiei intrinseci mai mari decât etilsuccinatul . De asemenea, absorbţia orală a estolatului, spre deosebire de cea a furunculului: stearatul şi etilsuccinalele. nu este afectată de conţinutul de volum activ al mânzului sau de lichidul oral al bioavailatului. peste etilsuccinat, stearat sau eritromicină nu poate fi neapărat presupus, totuşi, deoarece estolatul se leagă mai mult de proteine decât eritromicina în sine. [2] Fracţiunile măsurate ale legării proteinelor plasmatice pentru eritromie ■ cin-2'-propionatul şi baza de eritromicină variază de la 0,94 la 0,98 pentru prima şi de la 0,73 lo 0,90 pentru cea din urmă.

indicând un nivel mult mai ridicat de eritromicină liberă în plasmă. Studii de biodisponibilitate care compară doza echivalentă- a bazei acoperite enteric, sarea stearat, etilsucci- esterul nat şi esterul estolat la voluntari umani"" [3], a arătat o biodisponibilitate întârziată, dar uşor mai mare pentru baza liberă decât pentru stearat, etilsuccinat sau estolat.

Un studiu, care compară eficacitatea clinică a dozelor recomandate de stearat, estolat, etilsuccinal şi bază liberă în tratamentul infecţiilor tractului respirator - nu a reuşit să demonstreze diferenţe substanţiale între ele?" Alte două studii clinice, comparând eficacitatea re

dezvoltarea aterosclerozei și se știe că apare în diabet. Hiperlipidemia severă poate duce la atacuri de pancreatită acută care pun viața în pericol. De asemenea, se pare că hiperlipidemia severă provoacă xantom. Având în vedere efectele insulinei asupra metabolismului lipidic, așa cum s-a rezumat mai sus, se poate raționaliza că în diabetul de tip II, în care pacientul poate avea de fapt un exces absolut de insulină, în ciuda dovezilor testelor de toleranță la glucoză, efectul insulinei în exces asupra lipogenei hepatice poate fi suficient pentru a crește nivelul trigliceridelor și trigliceridelor circulante VL. În diabetul de tip I, cu deficit de insulină, nivelul circulant al lipidelor poate crește, deoarece este disponibil prea mult precursor, acizii grași și carbohidrații ajungând la ficat.

Relația dintre manifestările metabolice glucide ale diabetului zaharat și dezvoltarea bolilor micro și macrovasculare a fost studiată pe larg. Devine din ce în ce mai clar că hiperglicemia joacă un rol major în dezvoltarea complicațiilor vasculare ale diabetului zaharat, inclusiv glomeruloscleroza intercapilară, ateroscleroza prematură ' retinopatia cu micro anevrismele sale specifice și retinita proliferantă. ulcere ale piciorului și membre gan verde. În primul rând, hiperglicemia determină o creștere a activității lizinhidroxilazei și galactozil transferazei, două enzime importante implicate în sinteza glicoproteinelor. Creșterea sintezei de glicoproteine în colagenul membranei bazale a rinichilor poate duce la dezvoltarea glomcrulosclemsis diabetic. În al doilea rând, absorbția crescută a glucozei de către țesuturile nesensibile la sulină (celule Schwann nervoase cg. și celulele cristalinului ocular) are loc în timpul hiperglicemiei. Glucoza intracelulară este convocată enzimatic mai întâi la sorbitol și apoi la fructoză. Acumularea acestor zaharuri în interiorul celulelor crește presiunea osmotică în celulele lentilelor oculare și celulele Schwann, ceea ce duce la creșterea absorbției de apă și la afectarea funcțiilor celulare. Se crede că unele forme de cataractă diabetică și neuropatie diabetică sunt cauzate de această cale. În al treilea rând, hiperglicemia poate precipita nonenzimatică
glicozilarea unei varietăți de pnitcine din organism, inclusiv hemoglobina, albumina serică, lipoproteina, fibrinogenul și proteina membranei bazale. Se crede că glicozilarea modifică structurile teniare ale proteinelor și posibil rata metabolismului acestora. Viteza de glicozilare este o funcție de concentrația glucozei plasmatice și de durata hiperglicemiei . Inutil să spun. acest mecanism ar putea juca un rol important atât în leziunile macro- cât și microvasculare. În cele din urmă, hiperglicemia crește rata de agregare și aglutinizare a trombocitelor circulante. Trombocitele joacă un rol important în promovarea aterogenei. Creșterea ratei agregării trombocitelor și a aglutinizării duce la dezvoltarea de microemboli, care pot provoca atacuri ischemice cerebrale tranzitorii, accidente vasculare cerebrale și infarct miocardic. [57]

Conceptele terapeutice ale diabetului mcllitus au fost revizuite de Maurer. [60] Această recenzie subliniază că documentele de terapie cu insulină nu previn întotdeauna complicațiile grave . Chiar și pacienții diabetici considerați sub control terapeutic cu insulină întâmpină fluctuații mari ale concentrației de glucoză din sânge și se presupune că aceste fluctuații provoacă în cele din urmă complicații grave ale diabetului (de exemplu, leziuni renale, degenerare a retinei, roză prematură a aterosclei, cataractă, disfuncție neurologică și predispoziție la gangrenă).

Preparate cu insulină. Diferitele preparate de insulină disponibile comercial sunt enumerate în Tabelul 25-7. Insulina amorfoa a fost prima formă disponibilă pentru uz clinic. Purificarea ulterioară a produs insulină cristalină, care acum este numită în mod obișnuit „insulina obișnuită". Injecție cu insulină. USP. este făcut din cristale de insulină de zinc. De ceva timp, soluții obișnuite de insulină au fost preparate la un pH de 2,8 până la 3,5; dacă pH-ul ar fi crescut peste intervalul acid, s-ar forma particule. Cu toate acestea, insulina mai înalt purificată poate fi menținută în soluție pe un interval mai larg de pH, chiar și atunci când nu este tamponată. Soluțiile neutre de insulină au

15% din metabolitul 14-hidroxi este excretat prin urină. Excreția biliară a claritromicinei este mult mai mică decât cea a eritromicinei. Claritromicina este distribuită pe scară largă în țesuturi, care reține concentrații mult mai mari decât plasma. Fracțiile de legare la proteine din plasmă variază de la 65 la 70%. Timpul de înjumătățire plasmatică al claritromicinei este de 4,3 ore.

Unele dintre proprietățile microbiologice ale claritromicinei par, de asemenea, a fi superioare celor ale eritromicinei. Prezintă o potență mai mare împotriva *M. pneumoniae, Legionella* spp.. *Chlamydia pneumoniae, H. inßuenzae,* și *M. catarrhalis* decât eritromicina. Claritromicina are, de asemenea, activitate împotriva agenților patogeni neobișnuiți, cum ar fi *Borrelia burgdotferi* (cauza bolii Lyme) și complexul *Mycobacterium avium* (MAC). Claritromicina este semnificativ mai activă decât eritromicina împotriva streptococilor de grup A, S. *pneumoniae* și a grupului de

TABLE 25-7 Insulin Preparations

Name	Partide Size I Mm)	Action	Composition	pH	Duration (hours)
Insulin injection/[1] USP		Prompt	Insulin + ZnCU	2,5-3.5	5-7
Prompt insulin zinc suspension/' USP	2*	Rapid	Insulin + ZnCl? + butter	7.2-7.S	12
Insulin zinc suspension/* USP	10-40(70%) 2 (30%)*	Intermediate	Insulin + ZnCU + butter	7.2-7 5	IK-24
Extended insulin zinc suspension/* USP	10-40	Long-acting	Insulin + ZnCl; + butter	7 2-7.5	24-36
Globin zinc insulin injection" USP		Intermediate	Globin' ' ZnCl? * insulin	3.W.H	I2-IK
Protamine zinc insulin suspension/ USP		Long-acling	Prolamine[1'] -+ insulin + Zn	7.1-7.4	24-36
Isophane insulin suspension/ USP	30	Intermediate	Prolamin*/$ZnCl_2$ insulin butter	7.1-7.4	18-24

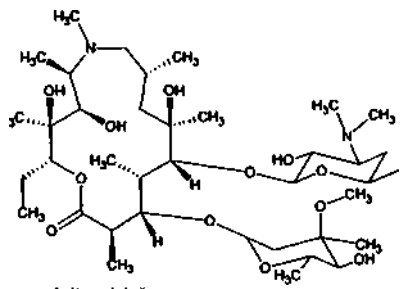
'dear« almost vicar.
"Amorphous
'Globin I.VM.fl mg/KKl USP units of insulin) prepared from beef blood.
''furhid.
'Protamine 11.0-13 nig/100 USP units of insulin) from the sperm tn* the mature testes of fish belonging to the genus *Oncorhwichu* w Salma.*
'Protamine IO.Wlb mg/1 lK) USP units of insulin).

streptococi viridans in vivo, datorită biodisponibilității sale orale superioare. Claritromicina este. cu toate acestea, mai scump decât eritromicina, care trebuie cântărită în raport cu eficacitatea sa potențial mai mare.

Reacțiile adverse la claritromicină sunt rare. Cele mai frecvente plângeri se referă la simptomele gastrointestinale, dar acestea necesită rareori întreruperea terapiei. Claritro micina. ca si eritromicina, inhiba citocromul P-450 oxidasele si. astfel, poate potența acțiunile medicamentelor metabolizate de aceste enzime.

Claritromicina apare ca un solid cristalin alb care este practic insolubil în apă, puțin solubil în alcool și liber solubil în acetonă. Este furnizat sub formă de tablete orale de 250 și 500 mg și sub formă de granule pentru prepararea suspensiilor orale apoase care conțin 25 sau 50 mg/mL.

Azitromicină USP. Azitromicina (Zithromax) este un derivat semisintetic al eritromicinei, preparat de Beck man rearanjarea 6-oximei corespunzătoare. urmată de N-metilare și reducerea lactamei rezultate din ciclul expandat. Este un prototip al unei serii de nitrogcn. Macrolide inelare cu 15 mcmbered cunoscute sub numele de *azttlide.* [2, 3] Îndepărtarea grupării 9-kcto cuplată cu încorporarea unei funcții de azot amină terțiară slab bazică în inelul macrolidic mărește stabilitatea azitromicinei la degradarea catalizată de acid. Aceste modificări cresc, de asemenea, solubilitatea în lipide a moleculei, conferind astfel proprietăți farmacocinetice și microbiologice unice. [2"]



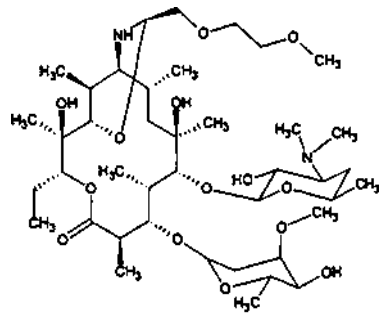
Azitromicină

Biodisponibilitatea orală a azitromicinei este bună, aproape 40%. cu conditia ca antibioticul sa fie administrat cel putin o ora

înainte sau 2 ore după masă. Alimentele își scad absorbția cu până la 50%. Farmacocinetica azitromicinei se caracterizează prin îndepărtarea rapidă și extinsă a medicamentului din plasmă în țesuturi, urmată de o eliberare lentă Nivelurile tisulare depășesc cu mult concentrațiile plasmatice, ceea ce duce la un timp de înjumătățire prin eliminare foarte variabil și prelungit de până la 5 zile. Fracția de azitromicină legată de proteinele plasnu este de numai aproximativ 50% și nu exercită o influență importantă asupra distribuției sale. Dovezile indică faptul că azitremicina este în mare parte excretată în fecale neschimbată, cu un procent mic apărând în urină. Are loc o reciclare hepatică extinsă a medicamentului. Aparent, azitromicina nu este metabolizată într-o măsură semnificativă. Spre deosebire de macrolidele inelare cu 14 mcmbered, azitromicina nu inhibă semnificativ enzimele citocromului P-450 pentru a scârțâi potențialele interacțiuni medicamentoase.

Spectrul de activitate antimicrobiană a azitromicinelor similar cu cel observat pentru eritromicină și claridtromicir, dar cu unele diferențe interesante. În general, este mm activă împotriva bacteriilor Gram-negative și mai puțin activă din nou« Bacteriile Gram-pozitive decât rudele sale apropiate. Activitatea crescută a azitromicinei împotriva *H. inßuenzae. M. caw rhalis* și *M. pneumoniae ,* împreună cu timpul de înjumătățire prelungit, permit un program de dozare de 5 zile pentru infecțiile tractului respirator cauzate de acești agenți patogeni. Eficacitatea clinică a azitromicinei în tratamentul urogeri tai și a altor infecții cu transmitere sexuală cauzate de *Chk mydia trachomatis, N. gonorrhoeae, Haemophilus ducro* și *Ureaplasma urealyticuni* sugerează că lka- apy în doză unică cu aceasta pentru uretrita necomplicată sau cervicită; au avantaje față de utilizarea altor antibiotice.

Diritromicină. Diritromicina (Dynabac) este un promedicament liposolubil mm al 9S-crythromycyclami:i preparat prin condensarea acestuia din urmă cu 2-(2-methotyi toxi)acetaldehidă. [21] 9M. I IO-oxazină inel th. se formează un hcmi-aminal care este instabil atât în condiții de aril: cât și în condiții apoase alcaline și suferă spontan. hidroliza pentru a forma eritromicilamina. Eritromiciclat! ine este un derivat semisintetic al eritromicinei în vârtej . Eritromiciclamina păstrează proprietățile antibr terial ale eritromicinei in vitro, dar prezintă biodisponibilitate pw* după administrare orală. Prodrujul diritromicină. este furnizat sub formă de tablete cu acoperire enterică pentru a-l protochi de la hidroliza catalizată de acid în stomac.



Dirithromycin

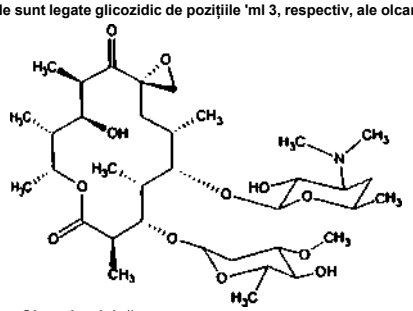
Diritromicina administrată oral este absorbită rapid în plasmă, în mare parte din intestinul subțire. Hidroliza spontană la eritromicilamină are loc în plasmă. Indisponibilitatea orală este estimată la aproximativ 10%. dar putrezirea alimentelor afectează absorbția promedicamentului.

Se crede că nivelurile plasmatice scăzute și volumul mare de distribuție la eritromicilamină rezultă din distribuția sa rapidă în țesuturile bine perfuzate, cum ar fi parenihytna pulmonară. mucoasa bronșică, mucoasa nazală și tis-*uc prostatic. Medicamentul se concentrează și în neutrofilele umane. Timpul de înjumătățire prin eliminare este estimat la 30 până la 44 de ore. Majoritatea promedicamentului și a metabolitului său activ (62 până la 81 % la subiecții umani normali) sunt excretate în fecale, în mare parte prin bilă, prin administrare fie orală, fie parenterală. Excreția urinară reprezintă mai puțin de 3%.

Incidența și severitatea efectelor adverse gastrointestinale asociate cu diritromicină sunt similare cu cele observate cu eritromicina orală. Studiile preliminare indică faptul că dintromicina și eritromiciclamina nu interacționează semnificativ cu oxigenazele citocromului P-450. Astfel, probabilitatea de interferență în metabolismul oxidativ al medicamentelor „h ca fenitoina, teofilina și ciclosporina de către aceste enzime poate fi mai mică cu diritromicină decât cu eritromicina .

Diritromicina este recomandată ca alternativă la erythaunycin pentru tratamentul infecțiilor bacteriene ale tractului respirator superior și inferior, cum ar fi faringita, amigdalita, wnchita. și pneumonie și pentru infecțiile bacteriene ale țesuturilor moi și ale pielii. Programul de dozare zilnică (sau diritromicina este avantajos în ceea ce privește o mai bună complianță a pa nentului . Locul său în terapie rămâne pe deplin :«cssed. [21] ''

fmleandomicină. Oleandomicină, ca derivatul său triacetil- Jiic troleandomicină. triacetiloleandomicină (TAO), reni disponibile ca alternativă la eritromicină pentru indicații limitate care permit utilizarea unei forme de dozare orală. Oleando mycin a fost izolat de către Sobin și asociații. [217] Structura ■loleandomicină a fost propusă de Hochstein și colab.. [2] " [1] și kt stereochimie absolută elucidată de Celmer. [21] ' Structura dondomicinei constă din două zaharuri și un inel de lactonă cu 14-ranber denumit *tdctmdtdidă.* Una dintre pisici prezintă și eozozamină.-acolesecină. zaharurile sunt legate glicozidic de pozițiile 'ml 3, respectiv, ale olcandolidei.



Oleandomicină

Oleandomicină conține trei grupări hidroxil care sunt
-obiect de acilare, câte unul în fiecare din zaharuri și câte unul în olcandolida. Derivatul triacetil păstrează activitatea antibacteriană in vivo a antibioticului părinte, dar posedă proprietăți farmacocinetice superioare. Este hidrolizat in vivo la oleandomicină. Troleandomicină atinge concentrații plasmatice mai rapide și mai mari în urma administrării orale decât fosfatul de oleandomicină și are avantajul suplimentar de a fi practic lipsită de gust. Troleandomicina apare ca un timp, solid cristalin care este aproape insolubil în apă. Il este relativ stabil în stare solidă, dar suferă o degradare chimică fie în condiții apoase acide, fie în condiții alcaline.

Deoarece spectrul de activitate antibacterian al oleandomicinei este considerat inferior celui al eritromicinei, farmacocinetica troleandomicinei nu a fost studiată pe larg. Absorbția orală este aparent bună, iar nivelurile sanguine detectabile de oleandomicină persistă până la 12 ore după o doză de 500 mg de troleandomicină. Aproximativ 20% se recuperează prin urină, cea mai mare parte fiind excretată în fecale, în principal ca urmare a excreției biliare. În urma administrării orale, există o anumită suferință epigatrică, cu o incidență similară cu cea cauzată de eritromicină. Troleandomicina este cel mai puternic inhibitor al enzimelor citocromului P-450 al macrolidelor disponibile comercial. Poate potența toxicitatea hepatică a anumitor steroizi antiinflamatori și contraceptive orale, precum și efectele toxice ale ofilinei. carbamazepină și triazolam. Mai multe reacții alergice . inclusiv hepatita colestatică, au fost raportate, de asemenea, cu utilizarea troleandomicinei.

Indicațiile medicale aprobate pentru troleandomicină sunt în prezent limitate la tratamentul infecțiilor căilor respiratorii superioare cauzate de organisme precum 5. *pyogenes* și *S. pneumoniae.* Il poate fi considerat o alternativă la formele orale de eritromicină . Este disponibil sub formă de capsule și sub formă de suspensie.

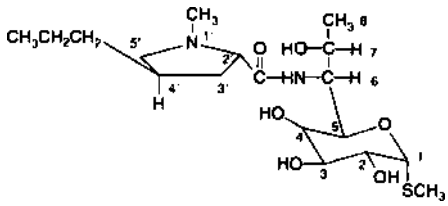
LINCOMICINE

Lincomicinele sunt antibiotice care conțin sulf izolate din *Strepiomyccs lincolnensis.* Lincomicina este cel mai activ și mai util din punct de vedere medical dintre compușii obținuți în urma fermentației. Eforturile ample de modificare a structurii lincomicinei pentru a-și îmbunătăți proprietățile antibacteriene și farmacologice au dus la prepararea clindamicinei derivate de 7-clor-7-deoxi. Dintre cele două antibiotice, clinda mycin pare să aibă o potență antibacteriană mai mare și proprietăți farmacocinetice mai bune. Lincomicinele seamănă cu macrolidele în spectrul antibacterian și mecanismele biochimice de acțiune. Acestea sunt active în principal împotriva bacteriilor Gram pozitive, în special a cocilor, dar sunt eficiente și împotriva bacteriilor anaerobe care nu formează spori, actinomy cètes. micoplasme și unele specii de *Plasmodium.* Linco micina se leagă de subunitatea ribozomală 50S pentru a inhiba sinteza proteinelor. Acțiunea sa poate fi bacteriostatică sau bactericidă, în funcție de o varietate de factori, inclusiv de concentrația antibioticului. A apărut un model de rezistență bacteriană și rezistență încrucișată la lincomicine similar cu cel observat la macrolide. [11] ''

Produse

Clorhidrat de lincomicină, USP. Clorhidrat de lincomicină (Lincocin). care diferă chimic de celelalte

clasele majore de antibiotice, a fost izolat de către Mason ct al. [22] „Chimia sa a fost descrisă de Hoeksema și colegii de muncă. [221] care au atribuit structura, confirmată ulterior de Stomp și MacKellar. [2] '' dată în diagrama de mai jos. Sinteze totale ale antibioticului au fost realizate independent în 1970 în Anglia și Statele Unite. [22] " [224] Structura conține o funcție de bază, azotul pirolidin, prin care se pot forma săruri solubile în apă cu un pKa aparent de 7,6 . Când este supus la hidrazinoliză. lincomicina este scindată la legătura sa amidă în acid rrnn.vL-4-n-propilhigric (porțiunea pirolidină) și metil a-tiolincosamidă (porțiunea zahăr). Argoudclis [2] * [5] a raportat că antibioticele legate de lincomicină sunt produse de *S. lincalnensis.* Aceste antibiotice diferă ca structură la una sau mai multe dintre cele trei poziții ale structurii lincomicinei: *(a)* W-metilul fragmentului de acid higric este substituit cu un hidrogen: *(b)* gruparea n-propil a fragmentului de acid higric este substituită cu o grupare etil; și *(c)* eterul tiometil al fragmentului de a-tiolincosamidă este substituit cu un eter tioetil.

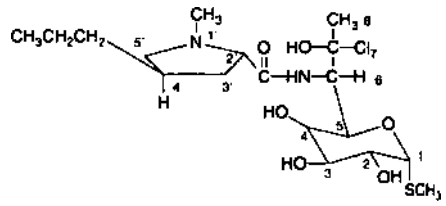


Lincomicina este utilizată pentru tratamentul infecțiilor cauzate de organisme Gram pozitive, în special stafilococi, streptococi molitici și pneumococi. Se absoarbe moderat bine pe cale orală și se distribuie pe scară largă în țesuturi. Concentrațiile eficiente sunt obținute în os pentru tratamentul osteomielitei stafilococice, dar nu și în lichidul cefalorahidian pentru tratamentul meningitei. Timp de ispășire, lincomicina a fost considerată un compus netoxic, cu o incidență scăzută a alergiilor (erupții cutanate) și plângeri gastrointestinale ocazionale (greață, vărsături și diaree) ca singure efecte adverse. Raportările recente despre diaree severă și dezvoltarea colitei pseudomembranoase la pacienții tratați cu lincomy cin (sau clindamicină), totuși, au necesitat reevaluarea *rolului acestor* antibiotice în *terapie.* În orice caz, clin damicina este superioară lincomicinei pentru tratamentul majorității infecțiilor pentru care sunt indicate aceste antibiotice.

Clorhidratul de lincomicină apare ca monohidrat, un solid alb, cristalin, care este stabil în stare uscată. Este ușor solubil în apă și alcool, iar soluțiile sale apoase sunt stabile la temperatura camerei. Se degradează lent în soluții acide, dar este bine absorbit din tractul gastrointestinal. Lincomicina difuzează bine în lichidele peritoneale și pleurale și în oase. Este excretat prin urină și bilă. Este disponibil sub formă de capsule pentru administrare orală și în fiole și flacoane pentru administrare parenterală.

Clorhidrat de clindamicină, USP. În 1967. Magerlein și colab. [22] " a raportat că înlocuirea grupului 7(/?)-hidroxi al lincomicină cu clor cu inversarea configurației a dus la un compus cu activitate antibacteriană îmbunătățită in vitro. Experiența clinică cu acest derivat semisintetic ^ clindamvcin, 7(5)-cloro-7-deoxilincomicina (Cleo-if-cm.) . ta \\s wsSKMRVj

peste lincomicină este chiar mai mare in vivo. Absorbția îmbunătățită și nivelurile tisulare mai mari de clindamicină și penetrarea sa mai mare în bacterii au fost atribuite unui coeficient de partiție mai mare decât cel al lincomicinei. Modificarea structurală la C-7 (de exemplu, 7(5)-clor și 7(/?)-OCH1) și a grupărilor alchil C4 ale fragmentului de acid higric [227] par să influențeze activitatea congenerilor mai mult printr-un efect asupra coeficientului de partiție al moleculei decât printr-un rol de legare stereospecifică. Modificările în porțiunea de a-tiolincosamidă a moleculei par să scadă semnificativ activitatea totuși, așa cum este evidențiată de activitatea marginală a 2-deoxilincoinicinei. anomerul său și 2-O-inetillincomicina." [7 ' 228] Excepție de la aceasta sunt esterii de acizi grași și fosfat din grupul 2-hidroxj al lincomicinei și clindamicinei, care se hidrolizează J rapid in vivo la antibioticele părinte.



Clindamicina este recomandată pentru tratamentul unei varietăți de infecții ale căilor respiratorii superioare, ale pielii și ale țesuturilor cauzate de bacterii sensibile. Activitatea sa împotriva streptococilor . stafilococii, iar pneumococul este incontestabil ridicat și este unul dintre cei mai puternici agenți disponibili împotriva bacteriilor anaerobe care nu formează spori, ÎN special *Bacteroidessqf* . Un număr tot mai mare de rapoarte de toxicitate gastrointestinală asociată cu clinda mycin, care variază de la severitatea c de la diaree la o colită pseudomembranoasă ocazional gravă, au determinat totuși unii experți clinici să solicite o reevaluare a rolului acestui antibiotic în terapie. Colita asociată cu clindamicină (sau lincomicină) poate fi deosebit de periculoasă la pacienții vârstnici sau debili și a provocat decese la astfel de indivizi. Coliii, care este de obicei reversibil atunci când medicamentul este întrerupt, se crede acum că rezultă dintr-o creștere excesivă a unei tulpini rezistente la clindamicină a bacteriei intestinale anaerobe *Clm triduin difficile.* [22] " Mucoasa intestinală este deteriorată de: endotoxina glicoproteică eliberată prin liza acestui organism.

Antibioticul glicopeptidic vancomicina a fost eficient în tratamentul colitei pseudomembranoase induse de clindamicină și în controlul experimental al stării bacteriene ducd la animale. Clindamicina scuturată este rezervată infecțiilor tisulare stafilococice, cum ar fi al lulita și osteomielita, la pacienții alergici la penicilină ajută la infecțiile anaerobe severe în afara sistemului nervos central . În mod obișnuit, nu ar trebui să fie utilizat pentru a trata infecțiile tractului rasp rator superior cauzate de bacterii sensibile la alte antibiotice mai sigure sau în profilaxie.

Clindamicina este absorbită rapid din tractul gastrointestinal, chiar și în prezența alimentelor. Este disponibil sub formă de clorhidrat hidrat cristalin, solubil în apă (hiclalt și sărurile clorhidrat de ester 2-palmitat în doze orale; forme și sub formă de ester 2-fosfat în soluții pentru injectare intramuvculară sau intravenoasă. Toate formele sunt chimice venoase .

Clorhidrat de palmitat de clindamicină, USP. Clorhidratul de palmitat de Clinda mycin (Cleocin Pediatric) este sarea clorhidrat a esterului acidului palmitic al clcomicinei. Legătura eMer este la gruparea 2-hidroxil a zahărului lincozamină. Esterul servește ca o formă prodmg fără gust a antibioticului, care se hidrolizează în clindamicină în plasmă. Forma de sare conferă esterului solubilitate în apă, care este disponibil sub formă de granule pentru reconstituire într-o soluție orală pentru uz pediatric. Deși absorbția palmitatului este mai lentă decât cea a bazei libere, există o mică diferență în biodisponibilitatea globală a celor două preparate. Soluțiile reconstituite de clorhidrat de palmitat sunt stabile timp de 2 săptămâni la temperatura camerei. Asemenea soluții nu trebuie refrigerate deoarece are loc o îngroșare care face ca prepararea să fie dificil de turnat.

Clindamicină fosfat, USP. Clindamicina fos- i (ura (Cleocin Phosphate) este esterul 2-fosfat al clindei micinei. Există ca structură zwitterionică foarte solubilă în apă. Este destinat administrării parenterale (intravenoase sau intramusculare) pentru tratamentul infecțiilor grave și cazurile în care administrarea orală nu este stabilă în cameră. peture timp de 16 zile și până la 32 de zile când este refrigerat.

POLIPEPTIDE

Printre cele mai puternice antibiotice bactericide se numără cele care posedă o structură polipeptidică. Mulți dintre ei s-au izolat de două ori, dar, din păcate, utilizarea lor clinică a fost limitată de reacțiile lor secundare nedorite, în special de Mikity renal. O altă limitare este lipsa activității sistemice a majorității peptidelor după administrarea orală. Unul dintre membrii importanți din punct de vedere medicinal ai acestei clase a fost *Bacillus* spp. Antibioticele antituberculare capreonydn și viomicina (vezi capitolul 8) și antitumoralele actinomicină și bleomicina sunt peptide izolate fan *Streptoinyces* spp. Antibioticul glicopeptidic vancomycin , care a devenit cel mai important membru al 2iisclxss, este

izolat dintr-un actinomicèt strâns înrudit, *Imycoiatopsis orientalis.*

Antibioticele polipeptidice posedă în mod variat o serie de caracteristici testate și adesea unice: *(a)* ele insistă frecvent asupra mai multor fade similare din punct de vedere structural, dar distincte din punct de vedere chimic, izolate dintr-o singură sursă; *(b)* majoritatea sunt aminoacizi, cu câteva excepții (de exemplu, gramicidine); *(c)* conțin în mod obișnuit o-aminoacizi și/sau aminoacizi "nenaturali" care nu se găsesc la plante sau animale superioare și *(d)* multe dintre evantai conțin fragmente non-aminoacizi, cum ar fi heterocicluri, acizi grași, antibiotice, polipeptide bazice, zaharuri, etc. zwitterionic, sau neutru, în funcție de numărul de grupări carboxil libere și amino sau guanidino în rezultatele lor. Inițial, sa presupus că compușii neutri, „h ca gramicidinele, posedau structuri ciclopeptidice, fa gramicidinele au fost determinate a fi lineare și s-a dovedit a fi neutralitatea grupului amino și a unei combinații terminale . amidarea grupării carboxil terminale [230]

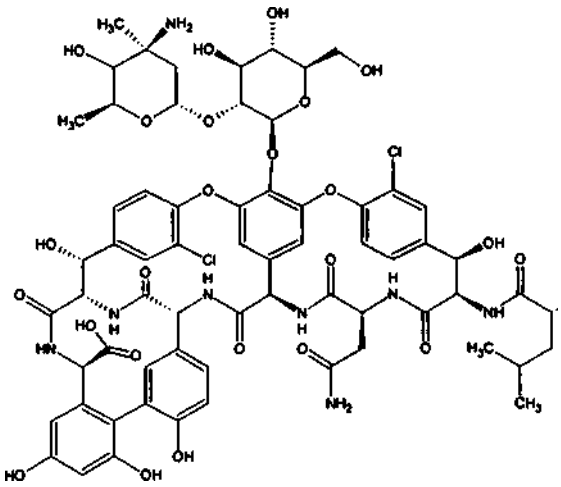
Antibioticele din clasa polipeptidelor diferă mult prin mecanismele lor de acțiune și proprietățile antimicrobiene. Bacitra-

cin și vancomicina interferează cu sinteza peretelui celular bacterian și sunt eficiente numai împotriva bacteriilor Gram-pozitive. Se pare că niciunul dintre antibiotice nu poate pătrunde în învelișul exterior al bacteriilor Gram-negative. Atât gramicidinele, cât și polimixinele interferează cu funcțiile membranei celulare în bacterii. Cu toate acestea, gramicidinele sunt eficiente în primul rând împotriva bacteriilor Gram-pozitive, în timp ce polimixinele sunt eficiente numai împotriva speciilor Gram-negative. Gramicidinele sunt compuși neutri care sunt în mare măsură incapabili să pătrundă în anvelopa exterioară a bacteriilor Gram-negative. Polymyx ins sunt compuși foarte bazici care pătrund în membrana exterioară a bacteriilor Gram-negative prin canalele porinelor pentru a acționa asupra membranei celulare interioare. [231] Peretele celular mult mai gros al bacteriilor Gram pozitive împiedică aparent pătrunderea polimixinelor.

Clorhidrat de vancomicină, USP. Izolarea antibioticului glicopeptidic vancomicină (Vancocin. Vancoled) din *Streptoinyces orientalis* (rebotezat *Amycolatopsis ori entalis)* a fost descrisă în 1956 de McCormick și colab. [232] Organismul a fost obținut inițial din culturi dintr-o probă de sol indoneziană și, ulterior, a fost obținut din sol indian. Vancomicina a fost introdusă în 1958 ca un antibiotic activ împotriva coci Gram-pozitivi, în special coci streptococi. stafilococi și pneumococi. Nu este activ împotriva bacteriilor Gram-negative, cu excepția *Neis seria* spp. Vancomicina este recomandată pentru utilizare atunci când infecțiile nu răspund la tratamentul cu cele mai comune antibiotice sau când se știe că infecția este cauzată de un organism rezistent. Este deosebit de eficient pentru tratarea endocarditei cauzate de bacterii Gram-pozitive.

Clorhidratul de vancomicină este o pulbere cu curgere liberă, de culoare brună până la maro, care este relativ stabilă în stare uscată. Este foarte solubil în apă și insolubil în solvenți organici. Sarea este destul de stabilă în soluții acide. Baza liberă este o substanță amfoterică, a cărei structură a fost determinată de o combinație de studii de degradare chimică și rezonanță magnetică nucleară (RMN) și analiza cristalografică cu raze X a unui analog apropiat. [233] Ușoare revizuiri stereochimice și conformaționale în structura propusă inițial au fost făcute mai târziu. [2 -' 4 ' 235] Vancomicina este o glicopeptidă care conține două zaharuri legate glicozidic, glucoză și vancozamină. și un aglicon peptidic ciclic complex care conține reziduuri aromatice legate între ele într-un sistem unic de eter de resorcinol.

Vancomicina inhibă sinteza peretelui celular prin prevenirea sintezei polimerului mucopeptidic al peretelui celular. Acest lucru se dovedește prin legarea la capătul o-alanin-o-alanin al peptidelor uridin difosfat-V-acetilmuramil necesare pentru polimerizarea mucopeptidei. [2 ' 36] Detaliile legate de legare au fost elucidate prin elegantele studii RMN ale lui Williamson ct al. [237] Acțiunea vancomicinei duce la liza celulei bacteriene. Antibioticul nu prezintă rezistență încrucișată la)3-lactamine. bacitracina sau cicloserina, de care diferă ca mecanism . Rezistența la vancomicină în rândul cocii Gram-pozitivi este rară. Cu toate acestea, a fost raportată rezistență la nivel înalt la izolatele clinice de coci entero . Această rezistență este ca răspuns la producerea inductibilă a unei proteine, codificată de vancomicina A. care este o enzimă ligază alterată care determină încorporarea unei depsipeptide o-alaninc-D-lactatc în locul dipeptidei o-alanine-o-alanine obișnuite la capătul pepti doglican. [236] Peptidoglicanul rezultat poate suferi în continuare reticulare, dar nu se mai leagă de vancomicina.



Clorhidratul de vancomicină se administrează întotdeauna intravenos - (niciodată intramuscular), fie prin injectare lentă, fie prin perfuzie continuă, pentru tratamentul infecțiilor sistemice . În terapia pe termen scurt, reacțiile secundare toxice sunt de obicei ușoare, dar utilizarea continuă poate duce la afectarea acuității auditive, leziuni renale, flebită și erupții cutanate. Deoarece nu este absorbită sau degradată semnificativ în tractul gastrointestinal, vancomicina poate fi administrată pe cale orală pentru tratamentul enterocolitei stafilococice și pentru colita pseudomembranoasă asociată cu terapia cu clindamicină. O anumită conversie la aglucovuncomicină are loc probabil în pH-ul scăzut al stomacului. Acesta din urmă păstrează aproximativ trei sferturi din activitatea vancomicinei.

Teicoplanina. Teicoplanina (Tcichomycin A ;, Targocid) este un amestec de cinci antibiotice glicopeptidice strâns înrudite produse de actinomycète *Actinoplanes teichomyceti- ettsr^'-* [240] Factorii teicoplaninei diferă doar în grupa acil din cea mai nordică dintre cele două glucozamine legate glicozidic de agliconul peptidic ciclic. Un alt zahăr, o-mannosc, este comun tuturor teicoplaninelor. Structurile factorilor teicoplaninei au fost determinate independent printr-o combinație de metode [de] degradare chimică [241] și [242] 241 spectroscopice în trei grupuri diferite în 1984.

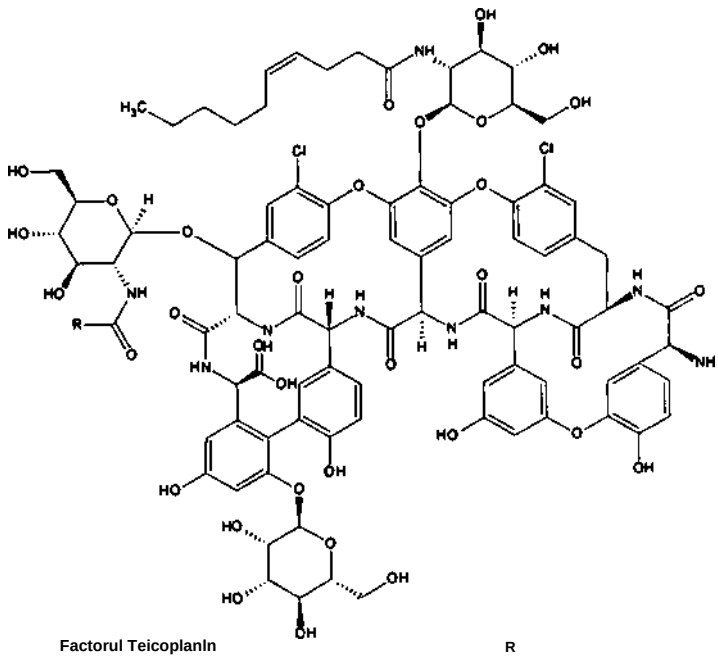
Complexul de teicoplanină este similar cu vancomicina din punct de vedere structural și microbiologic, dar are proprietăți fizice unice care contribuie cu unele avantaje potențial utile. [244] Deși păstrează o solubilitate excelentă în apă, teicoplanina are o solubilitate în lipide semnificativ mai mare decât vancomicina. Astfel, teicoplanina este distribuită rapid în țesuturi și pătrunde bine în fagocite. Complexul are o perioadă lungă de înjumătățire prin eliminare . variind de la 40 la 70 de ore, rezultând dintr-o combinație de eliberare lentă a țesuturilor și o fracțiune mare de legare de proteine în plasmă (aproximativ 90%). Spre deosebire de vanco mycin. teicoplanina nu este iritantă pentru țesuturi și poate fi administrată prin injecție intramusculară sau intravenoasă. Din cauza timpului său lung de înjumătățire, se poate administra teicoplanina pe un program de dozare o dată pe zi. Coplanina administrată pe cale orală nu este absorbită semnificativ și este recuperată 40'1 nemodificată în fecale.

Teicoplanina prezintă o excelentă activină antibacteriană împotriva organismelor Gram-pozitive, inclusiv streptococi stafilococi, enterococi. *Ciosliriditiin* si *Corynebactcrm:* spp.. *Propionibacleriain acnes.* şi /_ *monocytogenes.* Ili: nu este activ împotriva organismelor Gram-negative, inclusiv *Neo séria* și *Mycobacterium* spp. Teicoplanina afectează sinteza peretelui celular al bacteriilor prin complexarea cu dipeptidul terminal rwli nouă-D-alanină al peptidoglicanului, prevenind astfel reticulare într-un mod complet analog cu actiotul vancomicinei.

În general, teicoplanina pare a fi mai puțin toxică decât micina. Spre deosebire de vancomicina, nu provoacă eliberare de histamină după perfuzia intravenoasă. De asemenea, teicoplanina aparent are un potențial mai mic de a provoca nefrotoxicitate decât vancemicina.

Bacitracină, USP. Organismul de la care Johnson și colab. [245] produsă de bacitracină în 1945 este o tulpină de *Baiilliv. subtilis.* Organismul a fost izolat dintr-o sută debridată dintr-o fractură compusă din Margaret Tract, în vârstă de 7 ani, de unde și numele de „bacitracină". Bacitracina este acum produsă din grupul licheniformis *(B. subtilis).* Ca tyrothnem. primul antibiotic util obținut din culturi bacteriene bacitracina este un amestec complex de polipeptide. Până acum.il cel puțin 10 polipeptide au fost izolate prin tehnici de distribuție countcrcurrcr.1: A. A [1] . B. CDE F ₜ . F ; . Fj.ml G. Produsul comercial cunoscut sub numele de bacitracină este un amestec de în principal A. cu cantități mai mici de B. DE și F, .

Produsul oficial USP este o pudră de culoare albă până la pal, care este inodora sau aproape. În stare uscată, bacitracinele sunt stabile, dar se deteriorează rapid în soluții apoase o temperatură rixim. Deoarece este higroscopic, se păstrează în recipiente etanșe, de preferință la frigider.Tt stabilitatea soluțiilor apoase de bacitracină este afectată b> pH-ul și temperatura. Solutii usor acide sau neutre an



Factorul Teicoplanln	R
1	-CH JCHJCH^HCCHJ^CHJ
2	-CH JlCHJlJCHlCHJ);
3	-$CH_2(CH_1),CH_3$
4	-CH JlCHJlsCHlCHJJCHJCHJ
5	-CH jtCH^CHfCH^

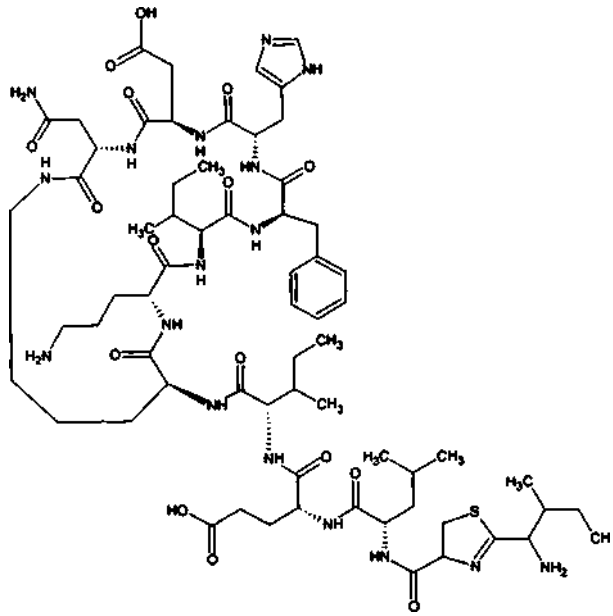
tabelul atât timp cât I an dacă este păstrat la o temperatură de 0 până la ft. Dacă pH-ul crește peste 9, inactivarea are loc foarte rapid. La cea mai mare stabilitate, pH-ul unei soluții de bacitracină este cel mai bine ajustat la 4 până la 5 prin simpla adăugare de acid. Sărurile *și* metalele grele precipită bacitracina din soluție, cu o inactivare adecvată. EDTA inactivează, de asemenea, bacitracina, ceea ce a condus la descoperirea că un ion divalent (adică Zn^{3*}) este necesar pentru activitate. Pe lângă faptul că este solubilă în apă, tucitracina este solubilă în alcooli cu greutate moleculară mică, dar volubilă în mulți alți solvenți organici, inclusiv acetonă, ilmform și eter.

Lucrarea principală privind chimia bacitracinelor a fost direcționată către bacitracina A. componenta în care se intitulează cea mai mare parte a activității antibacteriene a bacitracinei brute. Structura prezentată în diagramă a fost propusă de bvStoffel și Craig [24] " și ulterior confirmată de Rcss-V și Kashclikar. [247]

Activitatea bacitracinei este măsurată în unități pe milinm. Potența pe miligram nu este mai mică de 40 USP Ascundere, cu excepția materialului pregătit pentru utilizare parenterală. care are o potență de nu mai puțin de 50 de unități/mg. Este un antibiotic „tcicricid care este activ împotriva unei varietăți mari (organisme Gram-pozitive, foarte puține organe Gram-negative și unele altele. Se crede că își exercită efectul bactericid.

efect prin inhibarea sintezei peretelui celular mucopeptidic. Acțiunea sa este sporită de zinc. Deși bacitracina și-a găsit cea mai largă utilizare în preparatele topice pentru infecții locale, este destul de eficientă într-un număr de infecții sistemice și locale atunci când este administrată parenteral. Nu se absoarbe din tractul gastrointestinal; în consecință, administrarea orală este fără efect, cu excepția tratamentului infecțiilor amibiene din canalul alimentar.

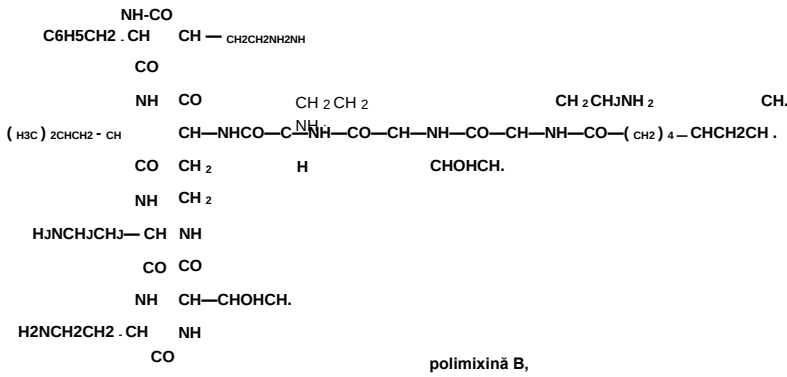
Sulfat de polimixină B, USP. Polimixina (Aerosporin) a fost descoperită în 1947 aproape simultan în trei laboratoare separate din Statele Unite și Marea Britanie . [248 25n] Așa cum se întâmplă adesea când descoperiri similare sunt făcute în laboratoare larg separate, diferențe de nomenclatură . referindu-se atât la organismul producător de antibiotice, cât și la antibioticul însuși, a apărut în referiri la polimixine . Deoarece organismele desemnate pentru prima dată ca *Bacillus polymyxa* și *B. aerosportts* Greer s-au dovedit a fi specii identice, denumirea de *B. polymyxa* este folosită pentru a se referi la toate tulpinile care produc polipeptidele strâns înrudite numite *polimixine.* Alte organisme (de exemplu, sec. „Colistin" de mai jos) produc, de asemenea, polimixine. Identificate până acum sunt polimixinele A. B,. Bi. C. D|. D;, M, colistina A (polimixină E). colistina B (polimixină E ;). circulinele A si B. si polipeptina. Ilie



structurile cunoscute ale acestui grup și proprietățile lor au fost revizuite de Vogler și Studer. [251] Dintre acestea, polimixina B ca sulfat este de obicei folosită în medicină deoarece, atunci când este utilizată sistemic, provoacă mai puține leziuni renale decât celelalte.

Sulfatul de polimixină B este o pulbere aproape inodoră, de culoare albă până la lustruită. Este liber solubil în apă și ușor solubil în alcool. Soluțiile sale apoase sunt ușor acide sau aproape neutre (pH 5 până la 7,5) și. când este refrigerat, stabil timp de cel puțin 6 luni. Soluțiile alcaline sunt instabile. Hausmann și Craig au demonstrat că polimixina B este un amestec. [252] care au folosit tehnici de distribuție în contracurent pentru a obține două fracții care diferă ca structură doar printr-o componentă de acid gras. Polimixină B, conține (+)-6-metiloctan-1 -
acid oic (acid izopelargonic), un acid gras izolat din toate celelalte polimixine. Componenta B2 conține acid IZOOCTANOIC . **C8H16O2** . **de structură nedeterminată, formula structurală flit pentru polimixina B a fost dovedită prin sinteza de către Vogler et al. [25] '**

Sulfatul de polimixină B este util împotriva multor organisme Gram-nepstive. Utilizarea sa principală în medicină a fost în top! aplicații pentru infecții locale în răni și vase. Pentru o astfel de utilizare. este frecvent combinat cu bacitracina, care este eficient împotriva organismelor Gram-pozitive. Sulfatul de polimixină B se absoarbe slab din tractul gastrointestinal: prin urmare, administrarea orală are valoare numai în tratarea infecțiilor intestinale precum pseudomonale emerite.



polimixină B,

sau infecții datorate *Shigella* spp. Poate fi administrat parenteral prin injecție intramusculară sau intratecală pentru infecții sistemice . Doza de polimixină este măsurată în unități USP. Un miligram conține nu mai puțin de 6.000 de unități USP. Există o confuzie suplimentară cu privire la nomenclatura acestui antibiotic deoarece Koyama el al. [234] a numit inițial produsul wlimycin. și acel nume este folosit încă. În special, a stat la baza variantelor utilizate ca nume de marcă, cum ar fi Coly-Mycin. colomicină. colimicină. şi Colimicina.

Sulfat de colistină, USP. În 1950. Koyama și colegii 254 [au] izolat un antibiotic din *Aerohacillus colistinus (B. pthmyxa* var. *colistinus)* căruia i sa dat numele de *colistina* iColy-Mycin S). A fost folosit în Japonia și în unele țări europene de câțiva ani înainte de a fi disponibil pentru uz medicinal în Statele Unite. Este recomandat în special pentru tratamentul infecțiilor refractare ale tractului urinar cauzate de organisme Gram-negative precum *Aerohacter. ionletella, Escherichia, Klebsiella, Pseudomonas. Sahno- •■rlla.* și *Shigella* spp.

Din punct de vedere chimic, colistina este o polipeptidă, raportată de Suzuki ci al.. [255] a cărei componentă majoră este colistina A. Ei pro Med structura prezentată mai jos pentru colistina A. care diferă de polimixina B numai prin substituirea o-leucinei cu »fenilalanina ca unul dintre fragmentele de aminoacizi din porțiunea ciclică a structurii. Wilkinson și Lowe [256] au coroborat structura și au arătat că colistina A este identică cu polimixina Ei.

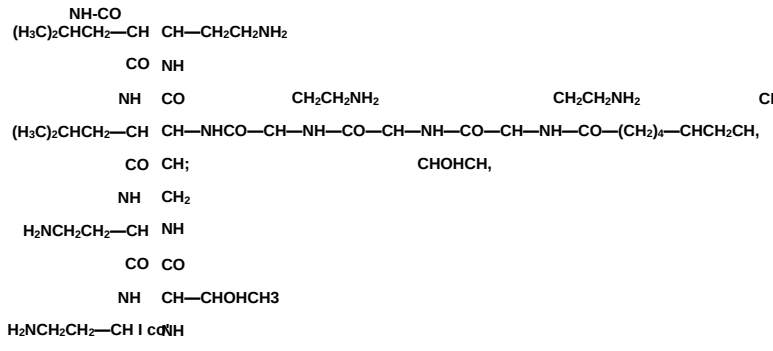
Au fost produse două forme de colistina, sulfatul și utlhanesulfonatul. iar ambele formulare sunt disponibile pentru utilizare în Statele Unite. Sulfatul este folosit pentru a face o pensie pediatrică orală; metansulfonatul este utilizat pentru a face o injecție intramusculară. În stare uscată, sărurile sunt stabile, iar soluțiile apoase corecte sunt relativ stabile la pH acid de la ; la 6. Peste pH 6. soluțiile de săruri sunt mult mai puțin ■üble.

Colistimetat de sodiu, steril, USP. În colistină, cinci (grupele amino terminale ale acidului a-aminobutiric pot fi ușor alchilate. În colistimetat de sodiu, colistinmetansulfonat de renlasodiu, colistimet de sodiu).

anesulfonat (Coly-Mycin M). radicalul metansulfonat este gruparea alchil atașată și prin fiecare sulfonat poate fi făcută o sare de sodiu. Acest lucru oferă un compus foarte solubil în apă care este foarte potrivit pentru injecție. În formă injectabilă, se administrează intramuscular și este surprinzător de lipsit de reacții toxice în comparație cu polimixina B. Colistimetatul de sodiu nu induce cu ușurință dezvoltarea tulpinilor rezistente de microorganisme și nu există dovezi de rezistență încrucișată cu antibioticele obișnuite cu spectru larg. Se utilizează pentru aceleași afecțiuni menționate pentru colistina.

Gramicidin, USP. Gramicidina se obține din tirotricină. un amestec de polipeptide obținut de obicei prin extracția culturilor de *Bacillus brevis.* Tirotricina a fost izolată în 1939 de Dubos [257] într-o căutare planificată pentru a găsi un organism care crește în sol care ar avea activitate antibiotică împotriva agenților patogeni umani. Cu utilizare limitată în terapie acum. este de interes istoric ca primul din seria antibioticelor moderne. Tirotricina este o pulbere albă până la ușor gri sau maro, cu miros sau gust puțin sau deloc. Este practic insolubil în apă și este solubil în alcool și în acizi diluați. Suspensiile pentru uz clinic pot fi preparate prin adăugarea unei soluții alcoolice la cantități calculate de apă distilată sau soluții saline izotonice.

Tirotricina este un amestec de două grupe de compuși antibiotici . gramicidinele și tirocidinele. Gramicidinele sunt componentele mai active ale tirotricinei, iar această fracțiune, care reprezintă 10 până la 20% din amestec, poate fi separată și utilizată în preparate topice pentru efectul antibiotic. Cinci gramicidine. O*. A $_3$. B|. B $_:$. și C. au fost identificate. Structurile lor au fost propuse și confirmate prin sinteză de către Sarges și Witkop. [2 ' 0] Gramicidinele A diferă de gramicidinele B prin faptul că au un fragment triptofan substituit cu un fragment L-fenilalanină. În gramicidina C. un fragment de tirozină înlocuiește un fragment de triptofan. În ambele perechi de gramicidin A și B, singura diferență este aminoacidul situat la capătul lanțului, care are pe el gruparea formil neutră. Dacă acel aminoacid este valină, compusul este fie valină-gramicidină A, fie valină-gramicidină B. Dacă acel aminoacid este izoleucină, compusul este izoleucină-gramicidină. fie A sau B.



Colistin A (Polymyxin E,)

OH

HC=O

I

(CH2) 2

L-Val'Gly- L-Ala- D-Leu- L-Ala- o-Val* L-Val- D-Val* L-Trp- D-Leu- eltp* D-Leu- L-Trp- o-Leu- L-Trp-NH

Valină • gramicidină A

HC-O

I

■ .

(CH2) 2

L-lleu*Gly* L-Ala- D-Leu- i-Ala- o-Val- L-Val- D-Val- L-Trp- D-Leu- L-Trp- D-Leu- L-Trp- D-Leu- L-Trp-NH

Isoleucina - gramicidin A

L-Val-Gly- L-Ala- D-Leu- L-Ala- D-Val- L-Val- D-Val- L-Trp- D-Leu- L-Phe- D-Leu- i-Trp- D-Leu* L-Trp-NH Valină *

gramicidin B

H | = o

(CH ?) ?

L-lleu-Gly- i-Ala- o-Leu- u-Ala- o-Val- L-Val- o-Val- i-Trp- o-Leu- L-Phe- o-Leu- i-Trp- o-Leu- L-Trp-NH

Isoleucină - gramicidină B

Tyrocidinc este un amestec de tirocidine ABC și D. ale căror structuri au fost determinate de Craig și colaboratorii. [25] „- : " Sinteza tiroeidinei A a fost raportată de Ohno ct al. [2] "

L-Val -* L-Om —► u-Leu — X — L-Pro

L-Tyr -— Glu -— L-Asp - 1 Z - Y

NH z NH z

	X	Y	Z
■tiroeidină A:	o-Phe	o-Phe	o-Phe
Tiroeidina B:	o-Phe	u-Tyr	o-Phe
Tiroeidina C:	o-Tyr	L-Tyr	o-Phe
Tiroeidina D:	o-Tyr	L-tyr	o-Tyr

Gramicidina acționează ca un ionofor în membranele celulelor bacteriene pentru a provoca pierderea ionului de potasiu din celulă. [261] Este bactericid.

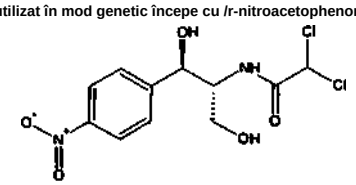
Tirotricina și gramicidina sunt eficiente în primul rând împotriva organismelor Gram-pozitive. Utilizarea lor este limitată la aplicațiile locale. Tirotricina poate provoca liza eritrocitelor, ceea ce o face nepotrivită pentru tratamentul infecțiilor sistemice. Aplicațiile sale trebuie să evite contactul direct cu fluxul sanguin prin răni deschise sau abraziuni. În mod obișnuit, este sigur să utilizați tirotricina în troche pentru infecții ale gâtului, deoarece nu este absorbită din tractul gastrointestinal. Gramicidina este disponibilă într-o varietate de preparate topice care conțin alte antibiotice, cum ar fi bacitracina și neomicina.

ANTIBIOTICE NECLASIFICATE

Printre multe sute de antibiotice care au fost evaluate pentru activitate, câteva au câștigat semnificativ clinic

atenție dar nu se încadrează în niciunul dintre grupurile considerate anterior. Unele dintre acestea au activități destul de specifice împotriva unui spectru restrâns de microorganisme. Unii au găsit un loc util în terapie ca înlocuitori pentru alte antibiotice la care s-a dezvoltat rezistența.

Cloramfenicol, USP. Primul dintre antibioticele cu spectru larg utilizate pe scară largă, cloramfenicol (Chlorom)-cetina. Amphicol) a fost izolat de Ehrlich et al. [262] în IM L-au obținut de la *Streptomyces venezuelae,* un organic găsit într-o probă de sol colectată în Venezuela. De la tine, cloramfenicolul a fost izolat ca produs de șapte! organisme găsite în probe de sol din locuri larg separate. Mai important, structura sa chimică a fost stabilită rapid, iar în 1949. Controulis ct al. [21 ‘ 1] raportat i'.- sinteza. Aceasta a deschis calea producției comerciale de cloramfenicol pe o cale total sintetică. Este primul și încă este singurul antibiotic important din punct de vedere terapeutic care a fost astfel produs în competiție cu procesele microbiologice. Pentru cloramfenicol au fost aplicate diverse procedee de sinteză. Procedeul comercial utilizat în mod genetic începe cu /r-nitroacetophenonc. [2w]



Chloramphenicol

Cloramfenicolul este un compus alb, cristalin, foarte stabil. Este foarte solubil în alcool și alți solvenți organici, dar doar ușor solubil în apă. Il lmo miros dar are un gust foarte amar.

Cloramfenicolul posedă doi atomi de carbon chirali în lanțul de acilamidopropandiol. Activitatea biologică rezidă aproape exclusiv în izomerul *o-treo* , *L-ihren* ajută la izomerii o- și *L-critro* sunt practic inactivi.

Cloramfenicolul este foarte stabil în stare vrac și în forme de dozare solide. În soluție, totuși, trece încet cu diferite reacții hidrolitice și induse de lumină. [265] Vitezele acestor reacții depind de pH. căldură și lumină. Reacțiile hidrolitice includ hidroliza generală acid-basc-calalizată a amidei pentru a da l-(p-nilrophcnil)-2-aminopro- l pan-l.3-diol și acid dicloroacelic și hidroliza alcalină (peste pH 7) a grupărilor a-clor pentru a forma derivatul aa-dihidroxi corespunzător.

Metabolismul cloramfenicolului a fost investigat amănunțit. [2 " 6] Calea principală implică formarea 3- Oglucuronidei. Reacțiile minore includ reducerea grupării *p1* nitro la amină aromatică, hidroliza amidei și hidroliza grupării a-cloractamido, urmată de reducerea pentru a da derivatul a-

hidroxiactil [corespunzător].

Tulpinile anumitor specii bacteriene sunt rezistente la cloramfenicol în virtutea capacității de a produce cloramfeni col acetiltransferaza. o enzimă care acetilează hidroxi | grupuri la pozițiile 1 și 3. Atât metaboliții 3-actoxi, cât și cei 13-diacetoxi nu au activitate antibacteriană.

Numeroși analogi structurali ai cloramfenicolului au fost sintetizați pentru a oferi o bază pentru corelarea structurii cu acțiunea antibiotică. Se pare că gruparea p-nitrofenil poate fi înlocuită cu alte structuri arii fără pierderi apreciabile de activitate. Substituția pe inelul fenil cu mai multe tipuri diferite de grupări pentru gruparea nitro, o structură neobișnuită în produsele biologice, nu scade foarte mult activitatea. Toți astfel de compuși încă testați sunt mai activi decât cloramfenicolul. Ca parte a unui studiu QSAR. Hrnsch și colab. [267] au raportat că derivatul 2-NHCOCF i' de 1,7 ori mai activ decât cloramfenicolul împotriva *E. coH.* Wfalionul lanțului lateral arată că posedă o specificitate ridicată în structură pentru acțiunea antibiotică. Conversia grupului alcool ir pe Cl al lanțului lateral într-o grupă ceto provoacă pierderi apreciabile de activitate. Relația dintre ■Mura cloramfenicolului cu activitatea sa antibiotică va fi văzută clar până la cunoașterea modului de acțiune al acestui compus. Bnx'k [268] de rapoarte privind cantitatea mare de cercetări fa au fost dedicate acestei probleme. Cloramfenicol cx - Asigură acțiunea bacteriostatică printr-o inhibare puternică a producerii proteinelor. Detaliile unei astfel de inhibiții sunt încă nedeterminate . iar punctul exact de acțiune este necunoscut. Unele procese situate între atașarea aminoacizilor la ■lNA și formarea finală a proteinei pare a fi în- >W.

Activitatea cu spectru larg a cloramfenicolului și eficacitatea sa ■ngulară în tratarea unor infecții care nu se jgenablc la tratamentul cu alte medicamente l-au făcut un antibiotic extrem de ropular. Din nefericire, cazuri de Jiscrazie de sânge grave și alte reacții toxice au rezultat din utilizarea pe scară largă și pe scară largă a cloramfenicolului în (ait. Din cauza acestor reacții, se recomandă ca acesta să FIE utilizat în tratamentul infecțiilor pentru care alte mbiotice sunt la fel de eficiente și mai puțin periculoase. cea mai bună terapie pentru tratamentul infecțiilor grave. [266]

Cloramfenicolul este recomandat special pentru ■«amentul infecţiilor grave cauzate de tulpini de bacterii Gram- »®c şi Gram-negative care au dezvoltat re- .'Uncc la penicilină G şi ampicilină, cum ar fi *H. influenzae. Salmonella typhi. S. pneumoniae. B. fragilis* şi *N. menin gitidis.* Datorită pătrunderii sale în sistemul nervos central, cloramfenicolul este o terapie alternativă deosebit de importantă pentru meningită. Nu este recomandat pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar deoarece 5 până la 10% din forma neconjugată este excretată prin urină. Cloramfenicolul este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul infecțiilor rickettsiale, cum ar fi febra petală a Munților Stâncoși.

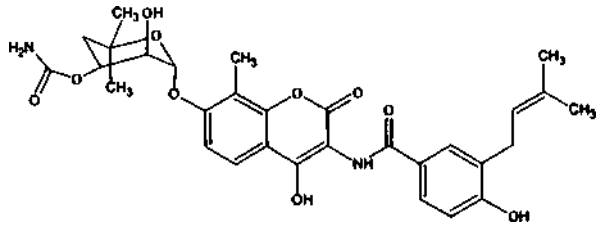
Deoarece este amar, acest antibiotic se administrează pe cale orală, în capsule sau sub formă de ester palmitat. Palmitatul de cloramfenicol este insolubil în apă și poate fi suspendat în vehicule apoase pentru formele de dozare lichide. Esterul se formează prin reacție cu gruparea hidroxil pe C-3. în tractul alimentar se hidrolizează lent la antibioticul activ. Cloramfenicolul se administrează parenteral sub formă de suspensie neapoasă de cristale foarte fine sau ca soluție de sare de sodiu a esterului succinat al cloramfenicolului. Succinat de sodiu de clor amfenicol steril a fost utilizat pentru a prepara soluții apoase pentru injectare intravenoasă.

Palmitat de cloramfenicol, USP. Palmitatul de cloramfenicol este esterul acidului palmitic al cloramfenicolului. Este un promedicament fără gust de cloramfenicol destinat uzului pediatric. Esterul trebuie să se hidrolizeze in vivo după absorbția orală pentru a furniza forma activă. Nivelurile neregulate de scrum au fost asociate cu formulările timpurii ale palmitatului, dar producătorul susține că biodisponibilitatea preparatului actual este comparabilă cu cea a cloramfenicolului însuși.

Cloramfenicol Succinat de sodiu, USP. Sucinatul de sodiu de cloram fenicol este sarea de sodiu solubilă în apă a esterului hemisuccinat al cloramfenicolului. Din cauza solubilității scăzute a cloramfenicolului, succinatul de sodiu este preferat pentru administrare intravenoasă. Disponibilitatea cloramfenicolului din ester după administrarea intravenoasă este estimată la 70 până la 75%: restul este excretat nemodificat. [266, 27,1] Disponibilitatea slabă a formei active din ester după injectarea intramusculară împiedică atingerea nivelurilor plasmatice eficiente ale antibioticului pe această cale. Cloramfenicolul administrat pe cale orală sau esterul său palmitat oferă de fapt niveluri plasmatice mai mari ale antibioticului activ decât succinatul de sodiu cloramfenicol administrat intravenos. [270, 271] Cu toate acestea, concentrațiile eficiente sunt atinse pe altă cale.

Novobiocin de sodiu, USP. În căutarea unor noi antibiotice . trei grupuri de cercetare diferite au izolat independent novobiocina, strcptonivicin (Albamycin) din *Streptomyces* spp. A fost raportat pentru prima dată în 1955 ca produs de *S. spheroides* și *S. niveus.* În prezent, este produs din culturi ale ambelor specii. Până să se constate identitatea comună a produselor obținute din diferitele grupuri de cercetare, denumirea acestui compus a fost confuză. Identitatea chimică a fost stabilită ca 7-|4-(carbamoiloxi)tetrahidro-3-hidroxi-5-metoxi-6,6-dimetilpiran-2-iloxil-4-hidroxi-3-|4-hidroxi-3-(3-mctil-2-butcnil Ibenzamido]-8-metil-2-etil-2-bucnil Ibenzamido]-8-metil-2-etil-2-hidroxi- [3-l] 4-hidroxi- 3-| ct al. [271] și confirmat de Spencer și colab. [274 , 275]

Din punct de vedere chimic, novohiocina are o structură unică printre tibiotice. deși, la fel ca multe altele, posedă o porțiune de zahăr glicozidic. Zahărul din novobiocină, lipsit de carba-



mate ester, a fost numit *noviose* și este o aldoză cu configurația L-lyxozei. Porțiunea aglicon a fost denumită *acid novobiocic.*

Novobiocina este un compus galben pal, oarecum fotosensibil, care cristalizează în două forme identice din punct de vedere chimic, cu puncte de topire diferite (polimorfe). Este solubil în metanol, etanol și acetonă, dar este destul de insolubil în solvenți mai puțin polari. Solubilitatea sa în apă este afectată de pH. Este ușor solubil în soluții bazice, în care se deteriorează și este precipitat din soluții acide. Se comportă ca un diacid, formând două serii de săruri.

Gruparea hidroxil enolică de pe porțiunea cumarină are ca un acid puternic (pK, 4,3) și este grupa prin care se formează sărurile de sodiu și calciu disponibile comercial. Gruparea -OH fenolică de pe porțiunea benzamido se comportă, de asemenea, ca un acid, dar este mai slabă decât prima, cu un pKa_{de} 9,1. S-au preparat săruri disodice ale novobiocinei. Sarea de sodiu este stabilă în aer uscat, dar își pierde activitatea în prezența umidității. Sarea de calciu este destul de insolubilă în apă și este folosită pentru a face suspensii orale apoase . Datorită caracteristicilor sale acide, novobiocina se combină pentru a forma complexe de sare cu antibiotice de bază. Unele dintre aceste săruri au fost investigate pentru efectul lor antibiotic combinat, dar niciuna nu a fost introdusă pe piață, deoarece nu oferă niciun avantaj.

Acțiunea novobiocinei este în mare măsură bacteriostatică. Modul său de acțiune nu este cunoscut cu certitudine, deși inhibă sinteza proteinelor bacteriene și a acidului nucleic. Studiile indică faptul că novobiocina și tibioticele care conțin cumarină înrudite se leagă de subunitatea ADN-girazei și, posibil, interferează cu supraînfăşurarea ADN-ului [276] și cu transducția energiei în bacterii. [277] Eficacitatea novobiocinei se limitează în mare parte la bacteriile Gram-pozitive și la câteva tulpini de *P. vulgaris.* Activitatea sa scăzută împotriva bacteriilor Gram-negative se datorează aparent pătrunderii celulare slabe.

Deși se raportează că rezistența încrucișată la alte antibiotice nu se dezvoltă cu novobiocină, sunt cunoscute tulpini rezistente de *S. aureus* . În consecință, utilizarea medicală a novobiocinei este rezervată pentru tratamentul infecțiilor stafilococice rezistente la alte antibiotice și sulfe și pentru pacienții alergici.

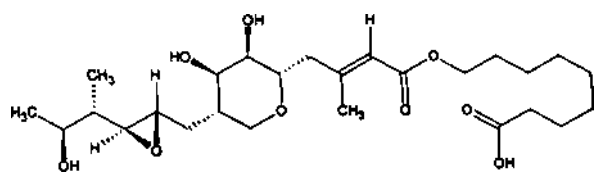
gic la aceste medicamente. Un alt neajuns care limitează utilizarea -novobiocinei este frecvența relativ mare a reacțiilor adverse, cum ar fi urticaria, erupțiile cutanate alergice, hepatotoxicitatea și discraziile sanguine.

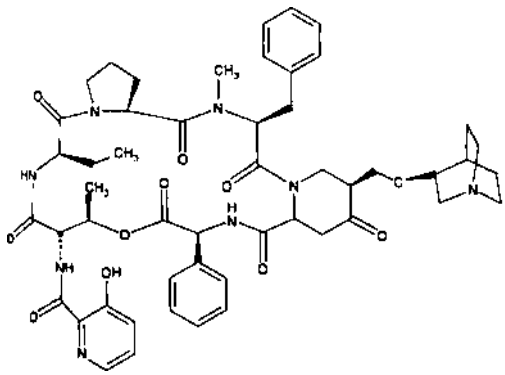
componenta majoră a unei familii de antibiotice înrudite structural, acizi pseudomonici de la A la D. produși prin fermentația submersă a *fluoresceinei Pseudomonas.* Deși proprietățile antimicrobiene ale *P. fluorescent viat* au fost înregistrate încă din 1887, abia în 1971 Fuller și colab. [278] au identificat metaboliții responsabili pentru această activitate . Structura principalului și mai puternic metabolit, acidul pseudomonic A (care reprezintă 90 până la 95% din fracția activă din *P. fluorescent),* a fost confirmat ulterior prin sinteza chimică [279] ca fiind esterul acidului 9-hidroxinonanoic al acidului monic.

Utilizarea mupirocinei este limitată la aplicații externe . [28] * [1] Administrarea sistemică a antibioticului are ca rezultat o hidroliză rapidă de către esteraze la acid monic, care este inactiv in vivo din cauza incapacității sale de a pătrunde bacteriile. Mupirocina a fost utilizată pentru tratamentul topic al impetigo, eczemei și foliculitei infectate secundar cu bacterii sensibile, în special stafilococi și streptococi ^-hemolitici. Spectrul de activitate antibacteriană a mupirocinei sa limitat la cocii Gram-pozitivi și Gram-negativi, inclusiv stafilococi, streptococi. *Neisseria* spp. și Af. *catar-rhalis.* Activitatea antibioticului împotriva majorității bacililor Gram-negativi și Gram-pozitivi este în general slabă, cu excepția *H. influenzae.* Nu este eficient împotriva cocilor entero sau bacteriilor anaerobe.

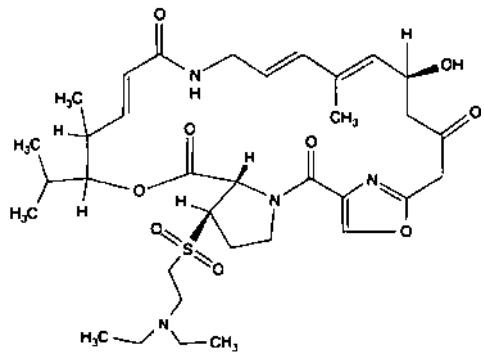
Mupirocina interferează cu sinteza ARN și sinteza proteinelor în bacteriile susceptibile. [281,282] Se leagă în mod specific și reversibil de sintaza bacteriană de transfer isoleucil-ARN pentru a preveni încorporarea izoleucinei în proteinele bacteriene. [282] Rezistența la mupirocină mediată de plasmid la nivel înalt la *S. aureus* a fost atribuită elaborării unui ARNt izoleucil modificat care nu leagă mupirocina?' Rezistența inerentă a bacililor se datorează probabil pătrunderii slabe a antibioticului în ccllubi. [284]

Mupirocin, USP, Mupirocin (acid pseudomonic A.Bac- troban) este





Quinupristin



Daltopristin

Mupirocina este furnizată într-un unguent miscibil cu Waler care consumă 2% din antibiotic în polietilen glicoli 400 și '350.

Quinupristin/Dalfopristin. **Qu in upristin/dal fopri sti n iSynercid) este o combinație a streptograminei B quinu-pri«in cu streptogramina A dalfopristin într-un raport de 30:70.**

Ambii acești compuși sunt derivați semisintetici ai i«o pristinamicinelor naturale produse în fermentații de *Streptomyces pristinaspiralis.* Quinupristin și alfopristin sunt derivați solubilizați ai pristinamicinei și ai prislinamieinei IIa. respectiv și, prin urmare, sunt adecvate numai pentru administrare intravenoasă.

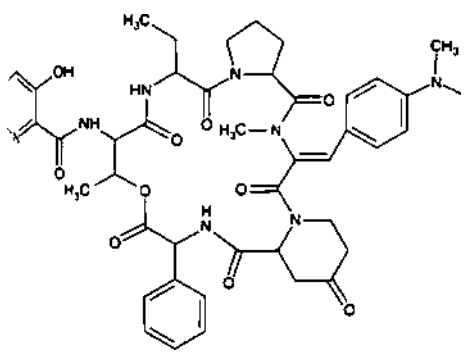
Spectrul de activitate al chinupristinului/dalfopristinului este în mare parte împotriva bacteriilor Gram-pozitive. Combinația este Hire împotriva coci Gram-pozitivi, inclusiv streptococi *S. ptteumon-* r./Miemolitic și cr-hemolitic. *Enterococ- afaecittm.* și qihilococi coagulazo-pozitivi și coagulazo-negativi. Combinația este în mare parte inactivă împotriva organismelor Gram-negative, deși *M. catarrhalis* și *'wiseria* spp. sunt susceptibile. Combinația este bacteri-

cidal împotriva streptococilor și multor stafilococi, dar bacteriostatic împotriva *E. faecium.*

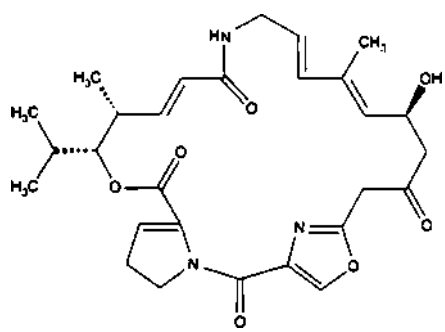
Quinupristin și dalfopristin sunt inhibitori ai sintezei proteinelor care se leagă de subunitatea ribozomală 50S. Quinupristin. o streptogramină de tip B. se leagă în același loc cu macrolidele și are un efect similar, ducând la inhibarea alungirii polipeptidelor și la încetarea timpurie a sintezei proteinelor. Dalfo pristin se leagă de un loc în apropierea celui de quinupristin. Legarea dalfopristinului are ca rezultat o modificare conformațională a subunității ribozomale 50S, sporind sinergic legarea quinupristinului la locul său țintă. La majoritatea speciilor bacteriene, legarea cooperantă și sinergică a acestor doi compuși la ribozom este bactericidă.

Synercid trebuie rezervat pentru tratamentul infecțiilor grave cauzate de organismele Gram-pozitive multirezistente, cum ar fi *E. faecium* rezistent la vancomicină .

Unezolid. **Unezolid (Zyvox) este un agent antibacterian de tip oxazolidindionă care inhibă sinteza proteinelor bacteriene . Acționează în stadiul incipient de traducere, prevenind formarea unui complex funcțional de inițiere. Unezolid se leagă de**

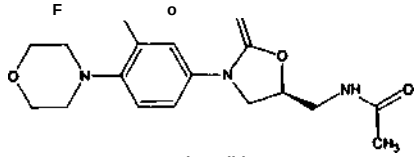


Pristinamycin IA



Pristinamycin IIA

subunitățile ribozomale 30S și 70S și previne complexele de inițiere care implică aceste subunități. Datele colective sugerează că oxazolidindionele își împart interacțiunea ribozomală între cele două subunități. Formarea ARNt timpurie [Me'] -niARN-7()S sau 30S este împiedicată. Linezolid este un agent sintetic mai nou și, prin urmare, nu a fost observată rezistența încrucișată între agentul antibacterian și alți inhibitori ai sintezei proteinelor bacteriene .



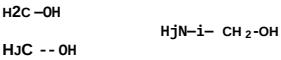
Linezolid

Linezolid are un spectru larg de activitate împotriva organismelor Gram-pozitive, inclusiv MRSA. pneumococi rezistenți la penicilină și *EJ'aecalis* și *E. faeeium rezistenti la vancomicină.* Anaerobi precum *Clostridium, Peptostreptucaccus* și *Prevotella* spp. sunt sensibili la linezolid.

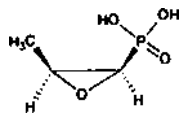
Linezolid este un agent bacteriostatic împotriva majorității organismelor susceptibile, dar prezintă activitate bactericidă împotriva unor tulpini de pneumococi. *B. fragilis.* și *Clostridium per-fringens.*

Indicațiile pentru linezolid sunt pentru infecții complicate și necomplicate ale pielii și ale țesuturilor moi, pneumonie dobândită în comunitate și în spital și infecții Gram-pozitive rezistente la medicamente.

***Fosfomydn Trometamina.* Fosphomycin trometha mine (Monurol) este un derivat epoxid al acidului fosfonic care a fost izolat inițial din fermentațiile *Streptomyces* spp. Structura medicamentului este prezentată mai jos. Fabricarea sării de trometamina a extins foarte mult utilitatea terapeutică a acestui antibacterian deoarece solubilitatea în apă a crescut suficient pentru a permite administrarea orală.**



Fosfomicina este un antibacterian bactericid cu spectru larg care inhibă



creșterea *E. colt. S. aureus* și *Serratia. Klebsiella, Citrabacter, Enterococcus.* și *Enterobai ter* spp. la o concentrație mai mică de 64 mg/L. În prezent, fosfomicina este recomandată ca terapie în doză unică pentru infecțiile necomplicate ale tractului urinar, ea posedă o eficacitate in vitro similară cu cea a norfloxacinei și trimetoprim-sulfametoxazolului.

Fosfomicina inactivează covalent prima enzimă din calea de biosinteză a peretelui celular bacterian. UDP-/V-acetilglucosaniin enolpiruvil transferaza (MurA) prin alchilarea reziduului de cisteină-115. Reacția de inactivare are loc prin deschiderea nucleofilă a inelului epoxid. Rezistența la fosfomicină poate apărea prin mutații cromozomiale care au ca rezultat o absorbție redusă sau o afinitate redusă a MurA pentru inhibitor. Mecanismele de rezistență mediate de plasmide implică bioinactivarea conjugativă a antibioticului cu glutat . Frecvența mutanților rezistenți în studiile in vitro a fost scăzută. și pare să existe o rezistență încrucișată mică între fosfomicină și alte antibacteriene.

REFERINȚE

Eu Fleming. A.: Bi. JFxp. Pathol. 10:226. 1929.

2. Vuillemin, P.. Conf. univ. Avânte Sc.: 2:525. 1889.
3. Waksntan. SA: Science 110:27. 1949.
4. Benedict. RG. și Langlykkc. A. IV Ann. Rev Microbiol. 1:193. 1947.
5. Baronul. AL: Manual de antibiotice. New York. Reinhold. 1950. P- S
6. Umcini.G.. Parenti, F.. nndGulio, GG: Antibiotice; O abordare inlcrdimpli- nară. a 3-a ed. New York. Presa Plenum. 1995. p. eu.
7. Yocum. RR. și colab.: J. Biol. Chern. 255:3977. 1980.
8. Wuxntan. l). J. și Stromingcr. JL.: Ann. Rev. pr. Plumiacul. 52. 825. 1983 .
9. Spratt. BG: Proc. Natl. Acad. Sei. SUA 7 2:2999,
10. Spratt. BG: Eur. J. Biochim. 72:3 1977
11. Tomasz. A.: Ann. Rev. pr. Microbiol. 33:113. 1979.
12. Sprtut. BG: Nature 254:516. 197,5.
13. Suzuki. H.. et ul.; Proc. Natl. Acud. Sei. SUA 75:664. 1978.
14. Clarke. HT. el al.: Chimia penicilinei. Princeton. NJ. Princeton University Press. 1949. p. 454.
15. Sheehan. JC. und HcucrvLogan. KR: J. Am. Chim. Soc. M. 3089. 1959. '
16. Batchelor. FR. și colab.: Nature 183:257. 1959.
17. Sheehan. JC. și Ferris. JP: J. Am. Chim. Soc. 81:2912. 1959
18. Hou. JP. și Poole. JW: J. Pharm. Sei. 60:503. 1971.
19. Bluha. JM. ct al.: J. Pharm. Sei. 65:1165. 1976.
20. Schwanz. M.: J. Pharm. Sei. 58:643. 1969.
21. Schwartz.. MA și Buck chelner. FH: J. Phann.Sd. 51:1119.1962
22. Finholt, P.. Jurgensen. G. și Kristiansen. H.: J. Pharm. Sei. 54:382. 1965.
23. Segclmun, AB. și Fumswonh. NR: J Pharm. Sei. 59:725. IM

24 Sykes. RB. și Matei. M.: J. Antimierob. Chentothcr 2:115. 1976.

25. Bush. K.. Jacoby. GA și Medeiros. A A.: Antimierob. Vârsta«« Chemother. 39:1211. 1995.
26. Ambler. RP: Phil. Trans. R. Soc. Lond. |B| 289:321. 1980
27. Zimmerman. W_. și Rosselei. A.. Antimierob. Agents Chemother 12:368. 1977.
28. Yoshimura. F.. și Nikaido. H.: Antimierob. Agenti Chemolhei 2* 84. 1985.
29. Malouin. F.. și Bryan. LE: Antimierob. Agenti Chemother. 30 l. 1986.

.30. Doughny. el ul.: Antimierob. Agenti Chentothcr. 18:730, 1980

31. Hanman. B.. și Tomasz. A.: Antimierob. Agenti Chemother daca 726. 1981.
32. Creier. RG. și colab.: J. Chern. Soc. 1445. 1962.
33. Stcdmen. RJ, și colab.: J. Med. Chern. 7:251. 1964.
34. Nayler. JHC: Adv Drug Res. 7:52. 1973.
35. Nikuido. H.. Rosenberg. EY. și Foulds. J.: J. Bacteriol. 153 2?.' 1983.
36. Matei. M.:J. Anti-myrob. Chemother. 5:349. 1979.
37. Iyengar. BS. și colab.: J. Med. Chern. 29:611. 1986.
38. Hans. C.. și germană. RW: J. Med. Chim. 8:705. 1965
39. Pasăre. AR. și Marshall. AC: Biocheină. Phannucol. 16:2275. IW
40. Slewan.GW:Thc Penicilin Group of Drugs. Amsterdam. Ehr 1965.
41. Corrun. PH. și Waley. SG: Biochim. J. 149:357. 1975.
42. Batchelor. FR. ci al.: Nature 206:362. 1965.
43. DeWeck. A. L: Int. Arc. Alergie 21:20. 1962.
44. Smith. H . und Marshall. AC: Nature 232:45. 1974.
45. Monroe. AC. et al.: Int. Arc. Appl. Imunol. 50:192. 19'6
46. Behrens. O. K..et al.: J. Biol. Chern. 175:793. 1948.
47. Mayersohn. M. și Endrenyi. L.: Can. Med. conf. univ. J. 109:989,19?'
48. Deal. SA, cl uL: J. Phurm. Pharmacol. 27:594. 1975.
49. Neu. HC: Rev. Infect Dis. 3:110. 1981.
50. Neu. HC: J. Infecteazâ. Dis. I2S:1. 1974.
51. Westphal. J.-F.. el al.: Clin. Pharmacol. Titrul. 57 257. 1995.
52. Ancred. R. și colab.: Nature 215:25. 1967.
53. Knowles. JR: As. Chcm. Res. 18:97. 1985,
54. Bush, K.. et ul.: Antimierob. Agenti Chemother. 37:429. 1993
55. Payne. DJ și colab.: Antimierob. Agenti Chemother. 3X:767. 199»
56. Payne. DJ: J. Med. Microbiol. 39:93. 1993.
57. Micetich. RG. și colab.: J. Med. Chcm. 30:1469. 1987.
58. Merek & Co.. Inc.: Brevet SUA 3.950.357 din 12 aprilie 1976).

59. Johnston. DBR, colab.: J. Am. Chim. Soc. 100:313, 1978.

M) Albers-Schonberg. G. şi colab.: J. Atn. Chern. Soc. 100:6491. 1978.

61. Kahan. J. S., et Ql.: a 16-a Conferinţă privind agenţii antimicrobieni şi chimioterapie. Chicago. 1976, Abstr. 227.

62. Kropp. H.. et ul.: Antimicrob. Agenti Chemother. 22:62. 1982.

M. Leunza. W J., et al!.: J. Med. Chim. 22:1435. 1979.

M. Shih. D. H.. cl al.: Heterocycles 21:29, 1984.

65. Hikida. M .et al.: J. Antimicrob. Chemother. 30:129. 1992.

Mi Wiseman. LR. el al.: Drugs 50:73. 1995.

67. Petersen. PJ, el ul.: Anlmiicrob. Agenti Chemother. 35:203. 1991.

66 Fericit. A., cl al.: Aniimtcrob. Agenti Chemother. 39:1300. 1995.

6M. Avraam. E. E. şi Newton, G. G. Er Biochcm. J. 79:377. 1961.

69. Luna. RB, ci al.: J. Am. Chim. Soc. 84:3400. 1962.

-0. Fchtig. B. şi colab.: Helv. Cuvânt. Aeta 51:1108. 1968.

71. Woodward, RB, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 88:852. 1966.

7' Eu. RB, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 85:1896, 1963.

B. Yamana. T.. und Tsuji. A.: J. Pharm. Şase. 65:1563. 1976.

74. Sullivan. H. R.. şi McMahon. R. E.: Biochim. J. 102:976. 1967.

75 Indelicato. JM. el al.: J. Med. Chim. 17:523. 1974.

'6 Tsuji. A., el al.: J. Pharm. Sei. 70:1120. 1981.

77. Fong, I., ci ul.: Antimicrob. Agenti Chemother. 9:939. 1976.

lui Cimurusü. CM: J. Med. Chim. 27:247. 1984.

19. Farad. WS, şi Prati. RF: Biochimie 24:903. 1985.

19A Farad. WS şi Prait. RF: Biochemistry 25:2934. 1986.

< il. Bechtold. H. şi colab.: Tromb. Hacmosr. 51:358. 1984.

M. Bucning. MK, şi colab.: JAMA 245:2027. 1981.

51 Kukolja. S.: Sinteza 3-metilenecepamului. un intermediar cheie şi general în prepararea cefalosporinelor 3-subsütuted . În Elks. J. iedj. Progrese recente în chimia antibioticelor Beta-Lacuun. Chichester, Burlington House. 1977, p. 181.

tt Gillett AP, et ul.: Postgrad. Med. 55(Supliment. 4):9. 1979.

Si. Cooper. RG D.: Am. J. Med. 92(Supliment. 6A):2S. 1992.

tf Indelicato. JM. cl al.: J. Phurm. Set. 65:1175, 1976.

& Oli. Jl.. el nl.: Antimicrob. Agenti Chemother. 15:14, 1979.

< 7. Nagarajon. R. şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 93:2308. 1971.

ß Stapley. E. O.. el al.: Antimicrob. Agenti Chemother. 2:122. 1972.

ft Goering. RV.ct al.: Antimicrob. Agenti Chemother. 21:963. 1982.

ll GrasM,GG.etal.:J. Antimicrobian. Chemother. 1 l (Suppl. A): 45,1983.

il Tsuji, A., şi colab.: J. Pharm. Pharmacol. 39:272. 1987.

ü Labia, R., ct ul.: Medicamente Exp. Clin. Res. 10:27. 1984.

ft Park. HZ. Lee. S. P.. şi Sehy. A. L: Gastroenterology 100:1665. 1991.

y Fassbender, M.. cl ol.: Clin. Infecta. Dis. 16:646, 1993.

< 5 Schafer. V.. cl al.: J. Antimicrob. Chemother. 29(Suppi A):7. 1992.

<6 Sanders. C. C.: Clin. Infecta. Dis. 17:369. 1993.

*? Watanabe. N.-A., ct ul.: Antimicrob. Agenti Chemother. 31:497. 1087.

'S Erwin, M. E.. cl nl: Antimicrob. Agenti Chemother. 35:927, 1991.

> 1 Hanaki. H.. el ul.: Antimicrob. Agenti Chemother. 39:1120, 1995.

.L [1] Imada. A., colab.: Nature 289:590. 1981.

H Sykes. RB, şi colab.: Nulure 291:489. 1981.

X Bonner. D. B.. şi Sykes, RB: J. Antimicrob. Chemother. 14:313. 1984.

J Tanaka. S. N.. ct ul.: Antimicrob. Agenti Chemother. 31:219. 1987.

14 Schatz. A., cl al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 55:66, 1944.

eu? Weisblum. B. şi Davies. J.: Bacieriol Rev. 32:493. 1968.

<6 divizii. J.. şi Davis. BD: J. Biol. Chim. 243:3312. 1968.

eu?. Lando. D.. cl al.: Biochemistry 12:4528. 1973.

■K Shah. KJ, ci ul.: Microbiol. Apoc. 57:138. 1993.

'.'A Chevereau, P. J. L.. şi colab.: Biochemistry 13:598. 1974.

•i Pnce. K. E.. el al.: Antimicrob. Agenti Chemother. 5:143. 1974. Bryun. L. E.. el al; J. Anlibiot. (Tokio) 29:743. 1976.

1 Hancock. REW; J. Antimicrob. Chemother. 8:249. 1981.

.!. Tăiaţi. DA, el ul.: Aminoglicozidele. În Sammes. P. G. (ed.). Subiecte în chimia antibioticelor, voi. I. Chichester. Ellis Harwood. 1977. p. 44.

* Pret. K. E.: Antimicrobian. Agenti Chemother. 29:543. 1986.

4 Vopsitor. JR. şi Todd. A. W.: J. Am. Chim. Soc. 85:3896. 1963.

[1] Vopsitor. J. R., cl al.: J. Am. Chim. Soc. 87:654. 1965.

'Muşchiul. S. şi colab.: J. Antibiot. (Tokio) 27:997. 1974 .

X Wdcsman. SA şi Lcchcvalicr, HA: Science 109:305. 1949 .

185. Stephens, C. R. el al.: J. Am. Chcm. Sot. 80:5324. 1958.

186. Minutul. JN Amimicrob. Agenti Chemother. 6:411. 1964.

187. Goldstein. FW. Kitzis, MD. und Acar. JF: Antimicrobian. Agenti Chemother. 38:2218. 1994.

188. Sumă. P. K, şi colab.: J. Med. Chcm. 37:184. 1994.

189. Tally. FT. Elleslud. GA, şi Testa. RT: J. Antimicrob. Chemo- liicr. 35:449. 1995.

190. Kirst. H.: Prog. Med. Putinei. 31:265. 1994.

191. Laney. PA. Nellans, HN. şi Tanaka. SK: Adv. Pharmacol. 28:307. 1994.

[II] Hichens, M. şi Rinehart. K. L.. Jr.; J. Am. Ţesătură. Soc. 85:1547. i%3.

1 Rinehart. K. L.. Jr. şi colab.: J. Ain. Ţesătură. Soc. 84:3218. 1962 .

'. Hucuenrauch. R.: Pharmazie 19:697, 1964.

122. Covorul. S..şi Nishimura. Y.: J. Anlibiot. (Tokio) 30:189, 1977.

123. Haskell. TH, şi colab.: J. Am. Ţesătură. Soc. 81:3482. 1959 .

124. DcJongh, DC. şi colab.: J. Am. Ţesătură. Soc. 89:3364. 1967 .

125. Umezawa. H., cl al.: J. AnlibioL [A] 10:181, 1957.

126. Tatsuoka. S., ct al.: J. Anlibiot. [A] 17:88. 1964.

127. L-am oprit. M.: Tetraedrul Lcli. 623. 1968.

128. Umezawa. S., ct al.: J. Anlibiot. (Tokio) 21:162. 367. 424. 1968.

129. Morikubo. Y.: J. Anlibiot. [A) 12:90. 1959.

130. Kawaguchi. H.. el al.: J. Anlibiot. (Tokio) 25:695. 1972.

131. Puradelis. AG. ul.: Antimicrobian. Agenti Chemother. 14:514,1978.

132. Weinstein. MJ, colab.: J. Med. Chim. 6:463, 1963.

13. 3. Cooper. DJ şi colab.: J. Infect. Acest. 119:342. 1969.

134. Cooper. D. J., şi colab.: J. Chem. Soc. C 3126. 1971.

135. Maehr. H.. şi Schaffner. CP: J. Am. Chim. Soc. 89:6788. 1968.

136. Koch. K. E. el aL: J. Antibiot. [A] 26:745. 1963.

137. Lockwood. W.. ei al.: Antimicrob. Agenti Chemother. 4:281. 1973.

138. Wright. JJ: J. Chem. Soc. Chim. comun. 206. 1976.

139. Wagman. GM. şi colab .; J. Antibioi. (Tokio) 23:555. 1970.

140. Curajos. L. şi colab.: Arzneimiuelforschung 30:491. 1980.

141. Lewis. C.. şi Clapp. H.: Antibiot, chimiomă. 11:127. 1961.

142. Cochran. T. G.. şi Abraham. D. J.: J. Chem. Soc. Ţesătură. Comun. 494. 1972.

143. Muxfeldl. H. şi colab.: J. Am. Ţesătură. Soc. 90:6534, 1968.

144. Muxfeldl. H. şi colab.: J. Am. Ţesătură. Soc. 101:689. 1979 .

145. Fierbinte. JJ, aL: J. Am. Pui. Soc. 90:439. 1968 .

146. Muxfeldl. H., colab.: Angew. Chem Int. Ed. 12:497. 1973 .

147. Hirokawa. S. şi colab.: Z. Christ. 112:439. 1959 .

148. Takeuchi. Y.. şi Buerger. M. J.: Proc. Natl. Duminică. Şase. U. SA 46: 1366. i960.

149. Cid-Dresdner. H.:Z. Chris. 121:170, 1965.

150. Leeson, LJ, Krueger. JE şi Nash. RA: Tetraedrul Lett. 1155. 1963.

151. Stephens. CR, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 78:4155. 1956.

152. Rigler. N. E. şi colab.: Anal. Chim. 37:872. 1965.

153. Bcnei, !.. Z.. si Goyan. J. E.: J. Pharm. Şase. 55:983, 1965.

154. Barringer. W.. ct al.: Am. J. Pharm. 146:179. 1974.

155. Înălţime. W. H„ ei al.: Clin. Pharmacol. Ther. 12:779, 1971.

156. Albert. A.: Nature 172:201, 1953.

157. Jackson. E L.: Modul de acţiune al tetraciclinelor. În Schnitzer. R. J. şi Hawking, F. (eds.). Chimioterapia experimentală, voi. 3. New York, Academic Press. 1964, p. 103.

158. Bodley. JW. şi Zieve. P. J.: Biochim. Biophys. Res. comun. 36:463. 1969.

159. Dockier. M. E.. şi Magnuson. A.: Biochcm. Biophys. Res. comun. 42:471, 1973.

160. Speer. B. S., Cizmar. N. B.. şi Salyers. AA: Clin. Microbiol. Apoc. 5:387. 1992.

161. Durckheimer, W.: Angew. Chim. Int. Ed. 14:721. 1975.

162. Maro. JR. şi Irlanda. D. S.: Adv. Pharmacol. Chemother. 15: 161. 1978.

163. Milscher. LA: Chimia antibioticelor tetracicline. New York. Marcel Dekker. 1978.

164. Chopra. Eu... Hawkey. P. M.. şi Hinion. M.: J. Antimicrob. Chemother. 29:245. 1992.

16 5. Cline. D. U J.: Q. Rev. 22:435. 1968.

166. Hlavka. JJ şi Boothe. JH (eds.): The Tetracyclines. New York. Springer-Verlag, 1985.

167. Commarata. A. şi Yau. S. J.: J. Med. Chim. 13:93. 1970.

168. Glatz, B.. el al.: J. Am. Chim. Soc. 101:2171. 1979.

169. Schach de Wiiicnau, M. şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 84:2645, 1962.

170. Stephens. C. R. şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 85:2643. 1963.

171. McCormick. J. RD. şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 79:4561. 1957.

172. Martell. MJ. Jr. şi Booth. J. H.: J. Med. Chim. 10:44. 1967.

173. Coluzzi. JL şi Klink, PR: J. Pharm. Sei. 58:158. 1969.

174. Schumacher. G. E. şi Linn. EE: J. Pharm. Sci. 67:1717, 1978.

175. Şah de la Wittenau. M.: Chimioterapia I3S:41, 1968.

176. Conover H.: US Patcnl 2.699.054 (11 ianuarie 1955).

177. Bunn. PA şi Cronk. GA: Anlibiot. Med. 5:379. 1958.

178. Giilingcr, W. C.. şi Wcinger. H.: AnlibioL Med. 7:22. I960.

179. Remmers. E. G.. şi colab.: J. Pharm. Şase. 53:1452. 1534. 1964.

180. Remmers. E G. cl al.: J. Pharm. Şase. 54:49. 1965.

181. Duggur. BB: Ann. NY Acad. Şase. 51:177. 1948.

182. Finlay. AC. ei al.: Science 111:85. 1950.

183. Hochstein. FA şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 75:5455. 1953.

184. Blackwood. RK, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 83:2773. 1961.

192. Wilhelm. L M.. el at. Antimkroh. Agentii Chcmama. 236. 1967.

193. LeClerq. R. şi Ciwinnlin, P.: Antimicrob. Agenti Chemother. 35: 1273. 1991.

194. salut, CJ şi Weisblum. B.: Proc. Natl. Acad Sei. SUA 68:856. 1971.

195. LeClerq. R.. si Counalin. P.: Antimicrobian. Agenţii Chentolher. 35: 1267. 1991.

196. McGuire. JM. et al.. Antibiot. Chemother. 2:821, 1952.

197. Wiluv. PF: J. Am. Chern. Soc. 79:6062, 1957.

198. Celmcr. WD: J. Am. Chcm. Soc. 87:1801. 1965.

199. Corey. EJ, şi colab.: J. Am. Chcm. Soc. 101:7131. 1979.

200. Stephens, C, V.. şi colab.: *I.* Antibiot. {Tokio) 22:551, 1969.
201. Bechtel. LD. şi colab.: Curr. Acolo. Rex. 20:610, 1976.
202. Welling. PG, şi colab.: J. Phnrm. Sei. 68:150, 1979.
203. Yukatan. GJ şi colab.: J Clin. Pharmacol. 20:625, 1980.
204. Tjandramagu, TB. cl al.: Farmacologie 29:305. 1984.
205. Croteau. I).. Bergeron. MG. şi Lebel. M.: Antimicrobian. Agenti Chemother. 32:561. 1989.
206. Tardcw, Pl.. et la: Appl. Microbiol. 18:159. 1969.
207. Jantcki, RS. cl al.: Clin. Pcdiatr. (Filu.) 14:1098. 1975.
208. Nicolae, p.; NY Stute J. Med. 77:2088. 1977.
209. Derrick. WC şi Dillon. HC: Ain. J. Dis. Copil. 133:1146, 1979.
210. Ginsburg. CM. şi colab.; Pcdiatr. Infecta. Dis. 1:384. 1982.
211. Itoh. Z.. şi colab.: Am. J. Physiol. 1 l:G32O. 1985.
212. Slurgill. MC şi Rapp, R. P: Ann. Pharmacother. 26:1099. 1992.
213. Luminos, GM. et ul.: J. Antibiot. (Tokio) 41:1029. 1988.
214. Peters, D. ll.. Friedel. HA şi McTavish, D.: Drugs 44:750, 1992.
215. Contra. E T.. el al. Antiniicrob. Agenti Chemother. 35:1116. 1991.
216. Brogden. RN şi Peters. DH: Drugs 48:599, 1994.
217. Sobin. BA, el al.: Antibiotics Annual 1954-1955. New York. Enciclopedia medicală . 1955. p. 827.
218. Hochstein. FA, ct al.: J. Am. Chcm. Soc. 82:3227. l960.
219. Celmcr. WD: J. Am. Chcm. Soc. 87:1797. 1965.
220. Zidar. DJ, ci al.: Antimicrob. Agenti Chemother. 544. 1962.
221. Hocksema. lL. şi colab.: J. Am. Client. Soc. 86:4223, 1964.
222. Slump, G. şi MacKellar. FA: J Am. Chcm. Soc. 89:2454. 1967.
223. Howarth, GB. ct al: J. Chcm. Sue. C 2218. 1970.
224. Magcrleiit, BJ: Tetrahedron Lett. 685. 1970.
225. Argoudelis. AD, şi colab.: J. Am. Chcm. Soc. 86:5044. 1964.
2. 26. Migrația. BJ, colab.: J. Med. Chcm. 10:355. 1967.
227. Bannister. B.: J. Chcm. Soc. Perkin Trans. 1:1676. 1973.
228. Bannister. B.: J. Chcm. Soc. Perkin Trans. 1:3025. 1972.
229. Suburbii. JG: Rev. Infect. Acest. 1:370, 1979.
230. Sarges. R.. şi Witkop. B.: J. Am. Chcm. Soc. 86:1861, 1964.
231. Furtună. DR. Rosenthal. K. S . şi Swanson. PE: Anul. Înghețа. Biodiem. 46:723, 1977
232. McCormick, MH, cial.: Antibiotics Annual 1955-1956. New York. Enciclopedia medicală, 1956, p. 606.
233. Shcldriek. G. M„ şi colab.: Nature 27:233, 1978.
234. Williamson, deputat. şi Williams. D. IL: J. Am. Chcm. Soc. 10.3: 6580. 19X1.
235. Harris. CM, ct al.: J. Am. Chcm. Soc. 105:6915. 1983.
236. Perkins. HR. Nieto. M.: Ann. NY Acad. Sei. 235:348. 1974.
237. Williamson. MP. el al.: Tetraedrul Leit. 40:569. 1984.
238. WaKh. CT: Science 261:308. 1993.
239. Patenli. F.. cl al.: J. Antibiot. (Tokio) 31:276. 1978.
240. B.trdone, MR, Paternoster, M.. şi Qm>nelli. C.: J. Antibiot. (Tokio) 31:170. 1978.
241. Coronelli. C.. şi colab.: J. Antibiot. (Tokio) 37:621. 1984.
242. Hunt, AH. şi colab.: J. Am. Chcm Soc. 106:4891. 1984.
243. Barna. JCJ, cl al.: J. Am. Chcm. Soc. 106:4895, 1984.
244. Brogden. RN. şi Peters. DH: Droguri 47:823. 1994.
245. Johnson, BA, colab.: Science 102:376, 1945.
246. Stoffel. W. şi Craig. LC: J. Am. Chern. Soc. 83:145. 1961.
247. Ressler, C.. şi Kashclikar, DV: J. Am. Chern. Soc. 88:2025,1966.
248. Benedict. RG. şi Langlykkc. AF: J. Bacleriol. 54:24. 1947.
249. Stansly. PJ, cl al.: Bull. Hosp Johns Hopkins. 81:43, 1947.
250. Ainsworth. G, C.. şi colab.: Nature 160:263. 1947.
251. Vogler. K. şi Studer. RO: Experientia 22:345. 1966.
252. Hausmann, W.. şi Craig, LC: J. Am. Chcm. Soc. 76:4892. 1952
253. Vogler, K., şi colab.; Experienta 20:365. 1964
254. Koyama. Y.. ct al,; J. Antibiot. |A| 3:457, 1950.
255. Suzuki. T.. el al.: J. Biochcm. 54;41. 1963.
256. Wilkinson, S„ şi Lowe, LA; J. Chetn. Sue. 4107. 1964.
257. Dubos. RJ: J. Exp. Med. 70:1. 1939.
258. Paladini. A. şi Craig, LC: J. Am. Chcm. Soc. 76:688, 1954
259. Regele, TP. şi Craig. LC: J. Ain. Chcm. Soc. 77:627. 1955.
260. Ohno. M. şi colab.; Taur. Soc. Chcm. Jpn. 39:1738, 1966.
261. Finkelstein. A. şi Anderson, OS: J. Mcmbr. Biol. 59:155. 19X1
262. Ehrlich, J., ct al.: Science 106:417. 1947.
263. Conijoulis. J., el al.: J. Am. Chern. Soc. 71:2463. 1949.
264. Long, LM. şi Troutman, H. D,: J. Am. Chcm. Soc. 71:2473.1949
265. Szulcewski. D. şi ing., F.: Anal. Profiluri Subst. 4:47. 1972
266. Glazko. A.: Antimicrobian. Agenti Chemother. 655. 1966.
267. Hansch. C.. şi colab.: J. Med. Chern. 16:917, 1973.
268. Brock. TD: Cloramfenicol. În Schnitzer. RJ şi Hawking. F (eds.). Chimioterapia experimentală, voi. 3. New York. Acaikmk Press, 1964, p. 119.
269. ShaliU L şi Marks. M. L: Drugs 28:281, 1984.
270. Kauffman. RE. şi colab.: J. Pcdiatr. 99:96,3. 1981
271. Kramer. WG.ct oL: J. Clin. Pharmacol. 24:181, 1984.
272. Scufundat. CH. ct al.: J. Am. Chcm. Soc. 78:1770, 1956.
273. Hocksema. H.. şi colab.: J. Am. Chern. Soc. 78:2019, 1956.
274. Spencer. CH. şi colab.: J. Am. Chum. Soc. 78:2655. 1956.
275. Spencer. C.. el al.: J. Am. Chcm. Soc. 80:140. 1958.
276. Gellen. M.. ct aL: Proc. cui. Acad. Sei. SUA 73:4474, 1976
277. Sugino. A., cl al.: Proc. Nall. Acad. Sei. SUA 75:4842, 197«
278. Mai plin. A. T,. şi colab.: Nature 134:416, 1971.
279. Chain, EB şi Mellows. G.; J. Chcm. Soc. Perkin Trans. 1:29: 1977.
280. Papa. KA: J. Am. Acad. Dermatol. 22:873. 1990.
281. Hughes. J. şi Mellows, G.: J. Antibiot. (Tokio) 31:330. 197H
282. Hughes. J. şi Mellows. G.: Biochcm. J. 176:305. 1978.
283. Gilban. J.. Pcny. CR. şi Slocombe. B.: Antimicrobian. Agenți O, mamă. 37:32, 1993.
284. Capobianco. JO. Donin, CC şi Goldman. RC: Agenții AniimKnt Chemother. 33:156. 1989.

LECTURĂ SELECTATĂ

Conte. JE: Manual de antibiotice și boli infecțioase. 8lh cd. Bah mai mult. Williams și Wilkins. 1995.
Franklin. TJ, und Snow, GA: Biochimia Acih antimicrobian al 4-lea cd. Londra. Chapman & Hall. 1989.
Jawetz., E.. ct al.: Medical Microbiology, ed. 20. Norwalk. CT. Applehul Lunge. 1995.
Lambert. HP. și O'Grady. WD (eds.): Antibiotic and Chemothcn:, a 6-a ed. New York. Churchill-Livingstone. 1992.
Lancini, G.. Parenti. F.. și Gallo. GG: Antibiotice, o abordare Muhidisciplim*. New York, Plenum Press, 1995.
Mandell. GL. Bennett. JE. și Dolin, R.(edx.): PrinciplesandlWwi' Infectious Diseases, voi. 1.4 ed. New York. Churchill-hvinpi* [1] « 1995.
Neu. H. C: Criza rezistenței la antibiotice. Science 257:1064, 1992
Pagină. MI (cd.): The Chemistry of Bela Lactams. New York, Sala Chapmcni. 1992.
Silver, LS şi Hostian. K. A: Descoperirea și dezvoltarea de noi JMih ics: Problema rezistenței la medicamente. Antimicrobian. Agenti Chcmoik* 37:377. 1993.

CHAPTER 11

Agenți antivirali

IOHN M. BEALE, JR.

Virușii sunt organisme unice. Ele sunt cele mai mici dintre toate organismele elf-replicatoare, capabile să treacă prin filtre care reprezintă cele mai mici bacterii. [1] Cei mai simpli virusuri conțin o cantitate mică de ADN sau ARN înconjurat de o înveliș proteic necomplicat. Unii dintre virusurile mai complexe au o membrană lipidică în jurul acidului nucleic. [2] Vi tusele trebuie să se replice în celulele vii, ceea ce i-a determinat pe mulți să susțină că virușii nu sunt nici măcar organisme vii, ci că ele există cumva la interfața dintre viu și „viu". [1] Cea mai de bază este ca virusul să inducă modificări profunde sau subtile în celula gazdă, astfel încât genele virale să fie replicate și proteinele virale să fie exprimate. Acest lucru va duce la formarea de noi viruși, cu mult mai mult decât numărul care a infectat celula inițial. Virușii nu conduc procese metabolice pe •«n lor; depind în totalitate de o celulă gazdă, pe care o invadează și o parazitează pentru a submina mașinile subcelulare. Ei folosesc echipamentul celulei pentru replicarea Mb nucleic viral și exprimarea genelor virale, toate mașinile de sinteză a proteinelor celulare și toate depozitele de energie ale celulei care au generat propriile procese metabolice. Virusul transformă sistemele biochimice ale celulei gazdă în propriile sale scopuri, subminând celula infectată. O infecție care se unește în producția de mai mulți viruși decât a inițiat Secția se numește *infecție productivă.* Numărul real de viruși infecțioși produși într-o celulă infectată este denumit *„:■: dimensiunea exploziei.* Acest număr poate varia de la 10 la mai mult de .11.000, în funcție de tipul de celulă infectată, de natura vims și de alți factori?

Se știe că virușii infectează orice formă de viață. [1] Un virus ONA tipic va intra în nucleul celulei gazdă, unde tot ADN-ul este transcris în ARN mesager (ARNm) de către ARN polimeraza celulei tost. ARNm este apoi tradus în proteine w-specifice care facilitează asamblarea, maturarea, eliberarea totală a virusului nou format în țesuturile înconjurătoare. Virușii EVA sunt oarecum diferiți prin aceea că replicarea lor se oprește asupra enzimelor din virusul însuși pentru a sintetiza ARNm.

Un virus adult posedă un singur tip de acid nucleic ..ihera ADN sau un genom ARN). Această caracteristică diferențiază trucurile de alți paraziți intracelulari, cum ar fi *Chlamydia* Jiirb, care posedă atât ADN, cât și ARN atunci când se replic „o celulă subțire" și *Rickettsiae* (care în plus față de ADN siRNA au sisteme autonome de generare de energie). Vi- w« foarte spre deosebire de acești alți paraziți intracelulari. Caracteristica unica a virusurilor este aceea ca structura lor organizata s-a pierdut complet in timpul replicarii in interiorul celulei gazda; tckitacidul și proteinele există dispersate în citoplasmă.

CLASIFICAREA VIRUSURILOR

■razele sunt clasificate pe baza unui număr de fca-

- Conținutul de acid nucleic (ADN sau ARN)
- Morfologie virală (helidic, icosahcdral)
- Locul de replicare în celulă (citoplasmă sau nucleu)
- Acoperire (învelită sau neînvelită)
- Tipare serologică (semnături antigenice)
- Tipuri de celule infectate (limfocite B, limfocite T, monocite)

Schema de clasificare Baltimore [4] (Tabelul 11-1) oferă un mijloc alternativ de relaționare a diferitelor tipuri de virus.

Următoarele enumeră unele tipuri de viruși împreună cu bolile pe care le provoacă:

- ARN viraze: Picornavirase (poliomielita, hepatita A. rhinoviras): togavire (rubeola, encefalita ecvina); Ilavivinis (febră galbenă, febră dengue. Encefalită St. Louis): bunyavirase (en cefalită. febră hemoragică); rabdoviraze (stomatită veziculoasă): mixoviraze (oreion, rujeolă): rcovinize sau rotavize (diaree); filovirus (Ebola. Marburg); arenavirusuri (coriomeningită limfocitară): retrovirusuri (sindrom de imunodeficiență umană) (HIV)
- Viruși ADN: herpesvirusuri (herpes, herpes labial); papovavirusuri (poliom, wans): adenovirusuri (afectiuni respiratorii): poxvirus (variola); parvovirus (cirela canin)

S-a estimat că virusurile cauzează mai mult de 60% din bolile infecțioase care apar în țările în curs de dezvoltare. Infecțiile bacteriene reprezintă doar 15%. Tahle 11-2 oferă un rezumat al tipurilor de virus cu posibilele modalități terapeutice ale acestora.

ŢINTE PENTRU PREVENIREA INFECŢIILOR VIRALE—CHIMOPROFILAXIA

Imunizare

Prevenirea infecțiilor virale prin conferirea *inunității active dobândite artificial* cu vaccinuri este abordarea principală pentru prevenirea majorității bolilor virale. Sunt disponibile vaccinuri sigure și extrem de eficiente pentru prevenirea poliomielitei, rubeolei, rujeolei, oreionului, gripei, febrei galbene, encefalitei, rahiei, variolei (acum considerată a fi eradicată în întreaga lume, dar încă de interes din punct de vedere al războiului biologic) și hepatitei B. virusul sincițial (RSV) și virusul im munodeficienței umane (HIV) s-au dovedit până acum ineficiente sau nesigure. Dezvoltarea unui nou vaccin care este eficient împotriva unui virus care cauzează boli cronice, cum ar fi HIV (sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)) poate fi o sarcină descurajantă. Se aplică principiile primare ale dezvoltării vaccinului: vaccinul trebuie să fie suficient de antigenic pentru

TABELUL 11-1 Schema de clasificare a virușilor din Baltimore

0 Viruși ARN monocatenar
- A) Simț pozitiv (ARNm celular asemănător ARN virionului)
  - 1) Neînvelit
    - (u) Icosaedric
      - (b Picomavirusuri (poliomielita, hepatita A. rinovirus)
      - (ii) CaJicivirus
      - (iit) Rude cu virusul vegetal Picornavirus
      - (iv) bacteriofag MS2
  - 2) Învelit
    - (a) Icosaedric
      - (i) Togavirusuri (rubeolă, encefalită ecvină. Sindbis)
      - (ii) Havivirusuri (pârghie galbenă, febră dengue)
    - (b) Elicoidală
      - (1) Coronavirus
- B) Sens pozitiv, dar necesită ca ARN-ul să fie convertit în ADN printr-o enzimă asociată cu virion (reverse transcriptază)
  - 1) Învelit
    - (a) Retrovirusuri
      - (i) Oncornavirusuri
      - (ii) Lcntivirusuri
- C) ARN cu sens negativ (polaritatea opusă ARNm-ului celular necesită o enzimă asociată virionului pentru a începe ciclul de replicare)
  - 1) Învelit
    - (a) Elicoidal
      - (i) Mononegavirusuri (rabia, virusul stomatitei veziculoase, paramixovirusul, filovirusul)
      - (ii) Genom segmentat (orthomyxovirus-innuenza. bunyavirus. arenavirus)

II) Viruși ARN dublu catenar
- A) Noncnvcloped
  - 1) Icosaedric
    - (a) Reovirus
    - (b) Rotavirus

III) Viruși ADN monocatenar
- A) Nonenvelopcd
  - 1) Icosaedric
    - (a) Parvovirusuri (cirel canin, virusul adeno-asociat)
    - (b) Bacteriofag 4>X 174

IV) Viruși ADN dublu catenar
- A) Replicarea nucleară
  - 1) Noncnveloped
    - (a) Icosaedric
      - (I) Genom ADN circular mic (papovirusuri. SV40, poliomavirusuri, papilomavirusuri)
      - (II) Mărime „medie", morfologie complexă, ADN liniar (adenovirus)
  - 2) Replicarea anvelope-nuclcar
    - (a) Icosaedric
      - (1) Herpesvirusuri (ADN liniar)
      - (ib Hepadnavirus (ARN encapsidatc virion care este convertit în ADN prin revers transcriptază)
- B) Replicarea citoplasmatică
  - 1) Icosaedric
    - (a) Iridovirus
  - 2) Simetrie complexă
    - (a) Poxvirus
- C) Viruții bacterieni
  - IJ Icosaedric cu coadă
    - (a) T-scrie bacteriofagi
    - (b) Bacteriofagul A

TABELUL 11-2 Clasificarea virusurilor care cauzează boli la oameni

Chimioterapia vaccinului	împotriva bolii	agentului de familie	
Virusuri ARN Plwnuvims			
Lntcroviras	Poliomielita; trei serotipuri provoacă meningită, paralizie	Vaccinuri vii şi ucise sunt foarte eficiente)	Nici unul
Viruşii Coxsackie	Varietate de simptome	Nici unul	Nici unul
Rinovirus	Răceală obişnuită, pneumonie (peste 100 de serotipuri)	Nici unul	Nici unul
Virusul hepatitei A	Hepatită (de obicei uşoară şi rareori cronică)	Virus inactivat (eficient)	Nici unul
Ulidvirus			
Virusul Norwalk	Gastroenterita	Nici unul	Nici unul
Togas irus Alpliavinize (arbovirusuri din grupa A)	Encefalită, febră hemoragică	Virus atenuat (în general eficient)	Nici unul
RuNdnis Hwinnis	Rubeola (rujeola germană)	Vims atenuate	Nici unul
Rjvivinises (grupa B arbovirusuri)	Febră galbenă, dengue. encefalită, febră hemoragică	Virus atenuat (în general eficient)	Nici unul
Virusul hepatitei C	hepatită	Nici unul	Nici unul
Coronavirus	Infecţie respiratorie	Nici unul	Nici unul
fcbdmirus			
virusul Rubie	Rabia	Virus inactivat (eficient)	Nici unul
Virusul Momaiilis vezicular		Nici unul	Nici unul
Iwvinis			
Virusul Marburg Virusul Ehula	boala Marburg Febră hemoragică	Nici unul Nunc	Nici unul Nond
homyxovinis Virusul paragripal	Infecţie respiratorie	Nici unul	Nici unul
virusul sincitial tapirator	Infecţie respiratorie	Virus atenuat (eficacitate incertă)	Ribavirina
Morbilivirus Virusul oreionului	Rujeola (rubeola) Oreion	Virus atenuat (90% eficient) Virus atenuat	Nici unul Nici unul
•Wutnyxovirus Virusul gripal	Influenzu (A. B, Cserotipuri)	Virus atenuat (70% eficient)	amantadină
L-TpVHUS Hantavirus	Febră, insuficienţă renală	Nici unul	Nici unul
XitovinihCS	Encefalită, febră hemoragică	Nici unul	Nici unul
taras inis			
bmfocytie coriomeningita unis	Meningita	Nici unul	Nunc
kinin, virusuri Muehupo	Febră hemoragică	Nici unul	Nici unul
Iwa lire	Febră hemoragică	Nici unul	Ribavirina
(minis			
Iljwn rotavirus Orbntrus	Gastroenterita la sugari febra căpuşelor din Colorado	Nici unul Virus inactivat (eficacitate necunoscută)	Nici unul Nici unul
'•.•Silexuri			
Imunodeficienţa Hunan vinwMHrv-I.HJV-2)	SIDA şi complexul legat de SIDA (ARCI	Nici unul	AZT. mărar. ddC. Slav udine
BjirunT-ccll limfotrop »ruză» (HTLV-I. HTI.V-2)	leucemie cu celule T, limfom	Nici unul	Nici unul

{Cwitinued}

TABELUL 11-2 Clasificarea virusurilor care cauzează boli la oameni— Continuare

Agent de familie	Boala	Vaccin	Chimioterapia

Virușii ADN			
Herpesvirus			
Herpes simplex 1	**Stomatită, infecții oculare, encefalită**	**Virus inactivat (eficacitate incertă»**	**Iudr. ara-A**
Herpes simplex 2	**Herpes genital, erupții cutanate**	**Nici unul**	**Aciclovir**
Varicela zoster	**Varicela (copii), zona zoster (adulți)**	**Nici unul**	**Aciclovir**
Citomegalovirus		**Nici unul**	
	Infecții la cei imunodeprimați, nou-născuți		**Ganciclovir, foscanivi**
Epstein-Barr \ autobuz		**Nici unul**	**Nici unul**
	Mononucleoza infectioasa. limfomul Burkitt		
Pupovavirus			
Autobuz papiloame	**Așteaptă**	**Nici unul**	**Podofilină**
Poliomul irus (JC vitux)	**Leucoencefalopatie progresivă**		**Nunc**
Adenovirus			
Adenovirus uman	**Infecții ale căilor respiratorii superioare și ale ochilor**	**Nici unul**	**Nici unul**
Hepadmivinis			
Virusul hepatitei B	**Hepatită (poate deveni cronică)**	**Subunitate inactivată (foarte eficientă)**	**Nici unul**
Poxvirus			
Variola	**.Variolă**	**Vaccinia (variola bovină 1 (foarte eficient)**	**Methisa/onc**
Parvox iras			
Parvovirus uman Bl [1])	**Eritem, anemie hemolitică**	**Nici unul**	**Nici unul**

induce un răspuns eficient al anticorpilor, chiar și la pacienții foarte tineri; vaccinul nu trebuie să provoace boala pentru care este conceput să prevină sau să provoace alte manifestări toxice, așa cum au făcut-o vaccinurile ucise mai devreme; și în mod ideal, vaceinc ar trebui să producă o formă durabilă de imunitate, cu o cerință minimă pentru doze de rapel. Aceste cerințe sunt suficient de dificil de îndeplinit pentru virușii care provoacă infecții acute. Cazurile cronice sunt mult mai complicate. Este greu de depășit (tendința virusurilor sonice de a suferi mutații rapide, ceea ce duce la epitopi antigenici multipli; acest lucru face mult mai dificilă dezvoltarea unui vaccin cu eficiență generală.

Ținte biochimice pentru terapia antivirală

Odată cu descoperirea antibioticelor și a agenților antiinfecțioși, știința tratării infecțiilor bacteriene a avansat într-un ritm rapid. Dezvoltarea agenților antivirali utili (antibiotice și agenți antivirale), în schimb, a rămas în urmă istoric. Există o serie de motive pentru aceasta. Spre deosebire de bacterii, virusurile nu vor crește în medii de cultură sintetice simple. Ei trebuie să infecteze celulele umane sau animale pentru a propaga poarta. [5] De exemplu, culturile de celule cel mai frecvent utilizate în virologie provin de la primate (inclusiv oameni și maimuțe), rozătoare (inclusiv hamsteri și șoareci) și păsări (în special pui). Aceste metode de cultură sunt foarte fiabile * și sunt utilizate pe scară largă pentru propagarea paniculelor virale, dar sunt mai dificil de realizat decât contrapanele lor bacteriene. Prin urmare, tehnicile de depistare a medicamentelor cu viruși au durat mai mult pentru a-i ajunge din urmă pe cei din care se află

bacterii. Un alt motiv posibil pentru întârzierea dezvoltării medicamentelor antivirale constă în simplitatea comparativă biochimică a virușilor față de bacterii și utilizarea lor a proceselor biochimice ale unei celule gazdă. Există mai puține mari specializate: - pentru potențialul atac al agenților chimioterapeutici. Violul succese spectaculoase ale procedurilor de imunizare lor III.' prevenirea bolilor virale cenaine poate să fi contribuit la lipsa relativă de interes pentru chimioterapia antivirale. O altă caracteristică a infecțiilor virale ușoare, cum ar fi obișnuit, este că simptomele clinice nu apar până când infecția este bine stabilită și procesele imunitare ale lui/ au început să depună o provocare de succes. Astfel, pentru numeroase infecții virale comune, chimioterapia este pur și simplu o alegere adecvată a tratamentului. Agenții chimioterapeutici sunt necesari, totuși, pentru a combate virusurile care provoacă infecții cronice severe , cum ar fi encefalita. SIDA și Jieipe- în special la pacienții cu sistemul imunitar compromis;

PROCESUL INFECTIOS PENTRU UN VIRUS

În ciuda simplității lor în raport cu bacteriile, virușii continuă să creeze o varietate de ținte biochimice pentru potențialele atacuri la agenții chimioterapeutici. O substanță chimică adecvată poate întrerupe fiecare dintre acestea. Prin urmare, o unificare minuțioasă a evenimentelor biochimice specifice care au loc prin infecția virală a celulei gazdă ar trebui să ghideze descoperirea agenților antivirali specifici sitc. Procesul de ita virală poate fi secvențial în șapte etape:

I *Adsorbția,* uti jchment' a virusului la receptori specifici de pe suprafața celulelor gazdă, un proces specific de recunoaștere.
2 *Intrarea,* pătrunderea [7] a virusului în celulă.
i *Dezrădăcinare,* eliberați [7] de acid nucleic viral din învelișul proteic. 4 *Transcriere,* producție de ARNm viral din genul viral .*
5 *Transhnion.* sinteza* de proteine virale (proteine de acoperire și enzime pentru replicare) și acid nucleic viral (adică genomul parental sau catena complementară). Procesul Titis folosește (celula gazdă procesează pentru a exprima gene virale, rezultând câteva sau mai multe proteine virale implicate în procesul de replicare. Proteinele virale modifică celula gazdă și permit genomului viral să se replice

folosind gazdă și enzime virale. Mecanismele prin care se întâmplă acest lucru sunt complexe. Acesta este adesea stadiul în care celula este modificată ireversibil și în cele din urmă ucisă.

6 *Asamblarea* particulei virale. Noile proteine virale de cărbune se adună în capside (învelișul proteic care înconjoară acidul nucleic și moleculele asociate din nucleu) și genomi virali.*

?. Eliberarea virusului matur din celulă prin înmugurire din membrana celulară sau ruperea (celulă și repetarea procesului, de la celulă la celulă sau individ la individ.* Viruții înveliți folosesc de obicei înmugurire pe membrana plasmatică, reticulul endoplasmatic sau membranele Golgi. Viruții neînveliți scapă de obicei prin ruperea celulei gazdă.

Atașarea inițială a particulelor virale la celule implică probabil interacțiuni multifazice între atașamentul viral (poleinis) și receptorii de suprafață a celulei gazdă. De exemplu, în cazul alfaherpesvirusurilor, internalizarea implică o cascadă de evenimente care implică diferite glicoproteine și diferite molecule de suprafață celulară în diferite stadii. Diferite proteine de suprafață celulară pot fi utilizate pentru atașarea inițială și intrarea în celulele țintă și pentru răspândirea eell-to-ecll în populațiile de celule strâns apuse. [1] „Modelul bolii sistemice produse în timpul unei infecții virale acute depinde în mare parte de organele specifice infectate și, în multe cazuri, de capacitatea virusurilor de a infecta populații discrete și celule din aceste organe. Această proprietate se numește *mpism tisular.* [1] "' " Tropismul tisular al unui virus este influențat de interacțiunea dintre o varietate de factori gazdă și virali.

Deși proteinele specifice de atașare virală și receptorii specifici de pe celulele țintă sunt importanți, o varietate de interacțiuni eter virus-gazdă pot juca un rol important în determinarea tropismului unui virus. Creșterea atenției este concentrată pe *coreceptori* în mediarea legării virale. De exemplu, intrarea HIV-1 în celulele țintă necesită prezența atât a CD4', cât și a unei al doilea coreceptor, care aparține familiei de receptori cu șapte transmembranare G-protcin-couplcd, incluzând proteinele receptorului de chemokine CCR5 și CXCR4. Celulele care exprimă CD4 [1] dar nu aracpiorare sunt rezistente la infecția cu HIV. Recp-urile celulare gazdă pot fi integrine. heparani, acizi sialici, gangliozide, anilide, fosfolipide. și anti- MS major de histocompatibilitate (pentru a numi câteva). Există dovezi substanțiale că receptorul Jlular pentru virusurile gripale este peptidoglicanul -.omponent acid N-actylmuramic, care leagă o proteină ntale.hemaglutinina, proiectată de pe suprafața virală. [12] 7k legarea uf rV-acetilmuramic acid și hemaglutinină mișcarea bărbiei o secvență de evenimente prin care învelișul viral și membrana celulară hust se dizolvă una în cealaltă, iar conținutul viral TV intră în celulă. Inițierea infecției cu HIV-1 Julies Ihe interacțiunea moleculelor de glicoproteine specifice »1201 care studiază suprafața celulei virale cu o moleculă de recepție CW antigenică pe limfocitele T helper de-alung.

cu un coreceptor de citokine. [1] "" Dovezile substanțiale indică faptul că virusurile pătrund în celule prin *endocitoză.* un proces care implică fuziunea învelișului viral cu membrana celulară, amestecarea componentelor și dizolvarea membranelor virusului și celulei. Diverși receptori și corccptori facilitează această reacție. [17, 19]

Înainte ca un virus să înceapă un ciclu de replicare în interiorul unei celule gazdă, învelișul său exterior și capsida trebuie îndepărtate pentru a-și elibera genomul acidului nucleic. Pentru virusurile ADN complexe, cum ar fi vaccinia (receptorul său de legare este receptorul factorului de creștere epidermic), procesul de neacoperire are loc în două etape [17]:

1. Enzimele celulei gazdă degradează parțial învelișul și capsida pentru a dezvălui un ponion de ADN viral. care servește ca șablon pentru sinteza ARNm.
2. ARNm codifică sinteza enzimelor virale, care completează degradarea învelișului proteic, permițând virusului să intre pe deplin în gazdă.

Proteinele învelișului viral și capsulei sunt țința primară a anticorpilor de blană sintetizați ca răspuns la tehnicile de imunizare. Inhibitorii sintezei proteinelor, cum ar fi cicloheximida și puromicina, inhibă procesul de neacoperire, dar nu sunt suficient de selectivi pentru a fi utili ca agenți antivirali.

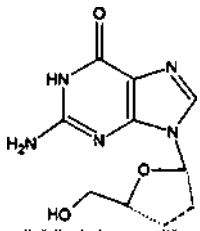
În stadiile critice ale infecției următoare și a cincea, virusul uzurpează funcțiile producătoare de energie și sintetice ale celulei gazdă pentru a-și replica propriul genom și pentru a sintetiza enzime virale și proteine structurale. [21] ' Viruții ARN simpli conduc atât replicarea, cât și sinteza proteinelor în citoplasma celulei gazdă. Acestea conțin ARN polimeraze specifice (ARN replicaze) responsabile de replicarea genomului. Unii virusuri ARN monocatenar, cum ar fi poliovirusul, au un genom (+)-ARN care servește funcția dublă uf mesager pentru sinteza proteinelor și șablon pentru sinteza unei catene complementare uf (-)-ARN. din care este replicat ARN-ul (+). În poliovirus (un picornavirus). mesajul este tradus ca un singur cadru mare de citire deschis al cărui produs este scindat enzimatic în enzime virale specifice și proteine structurale. [1 *' 21] Alte virusuri ARN, cum ar fi virusurile gripale, contin (-)-ARN. care servește ca șablon pentru sinteza unei catene complementare de (+)- ARN. Catena (+)-ARN dirijează sinteza proteinelor virale și oferă șablonul pentru replicarea genomului (-)-ARN. Anumite antibiotice, cum ar fi rifamicinele. inhibă ARN polimerazele virale in vitro, dar nune sa dovedit încă util din punct de vedere clinic. Formele bioactivate ale analogului nucleozidic ribavirinei inhibă în mod diferit sinteza ribonucleotidelor. Sinteza ARN, limitarea ARN-ului în virusurile ARN. Ribavirina a fost aprobată pentru tratamentul cu aerosoli al infecțiilor respiratorii inferioare severe cauzate de virusul respirator sincițial (RSV).

Retrovirusurile constituie o clasă specială de viruși ARN care posedă o ADN polimerază dependentă de ARN *(reverse transcriptază)* necesară pentru replicarea virală. În acești virusuri, o singură catenă de ADN complementar (ADNc) este sintetizată în genomul ARN *(transcripție inversă),* duplicat . și circularizat la un ADN proviral dublu catenar. ADN-ul proviral este apoi integrat în ADN-ul cromosomal al celulei gazdă pentru a forma modelul *(apovirus* sau *virogen)* necesar pentru sinteza ARNm și replicarea genomului ARN viral. În timpul procesului de ADNc binsyn-

teza, o RNază degradează catena de ARN, lăsând doar ADN. Viruții *oncogene* (care provoacă eanecr), ca fiind leucemia viniză a celulelor T umane (HTLV) și HIV aferent. retrovirusuri arc. Reverse transcriptaza retrovirală este o țintă bună pentru chimioterapie, fiind inhibată de trifosfații anumitor dideoxinuclensidc. cum ar fi 2'.3'-dcoxi-3'-azidotimidinc (AZT. zidovudină). 2'.3'-didcoxicitidina (ddCyd. zalcitabinc). și 2'.3'-dideoxi-2'.3'-didehidro-timidinc (D4T. stavudină). toate acestea au fost aprobate pentru tratarea SIDA. Nomenclatura acestor agenți este simplă. O 2'.3'-dideoxinucleozidă este denumită ddX. în timp ce 2'.3'-didcoxi-2'.3'-didehidmnucleozidele nesaturate sunt denumite d4X. Trifosfații laterali dideoxinucleo sunt încorporați în ADN-ul viral în locul 2'-deoxinucleozidei corespunzătoare (adică 2'-deoxi-timidină. 2'-deoxicitidină. sau 2'-deoxiadenozinc) trifns-fatc."- [11] Această reacție termină ADN-ul viral, deoarece grupa hidro-nucleoxidă necesară pentru a face gruparea x-hidro-hidroxilică încorporată este încorporată. formează o legătură 3'.5'-fosfodiester cu următorul trifosfat de 2'-deoxincotidă care urmează să fie încorporat.

Viruții ADN constituie un grup eterogen al cărui genom este compus din ADN. Se replic în nucleul unei celule gazdă. Unii dintre virusurile ADN sunt structuri simple, constând dintr-o singură catenă de ADN și câteva enzime înconjurate de o capsulă (de exemplu, parvovirus) sau o anvelopă de lipoproteină (de exemplu, hepatita B vinis). Altele, cum ar fi virusurile herpestice și poxvirusurile, sunt structuri mari, complexe, cu genomi ADN dublu catenar și mai multe enzime încapsulate într-o capsulă și înconjurate de un înveliș format din mai multe membrane. Viruții ADN conțin ARN polimeraze dependente de ADN *{transcriptaze).* ADN polimeraze și diverse alte enzime (în funcție de complexitatea virusului) care pot oferi ținte pentru

medicamentele antivirale. Cei mai de succes agenți chimioterapeutici descoperiți până acum sunt direcționați împotriva replicatinei herpesvirusurilor. Analogii laterali nucleo idoxuridină. Irifluridinc. și vidarabina blochează replicarea în herpesvirusuri prin trei mecanisme generale: în primul rând, ca monofosfați, ei interferează cu biosinteza nucleotidelor precursoare necesare pentru sinteza ADN-ului ; în al doilea rând, ca trifosfați, ei inhibă competitiv ADN polimeraza: și în al treilea rând, trifosfații sunt încorporați în ADN-ul în creștere, rezultând în ADN care este fragil și nu funcționează normal. Aciclonucleozidele (de exemplu, acicloguanozină) sunt binactivate secvențial de către kinazele virale și ale celulei gazdă la aciclonucleotidul monofosfat și, respectiv, la aciclonuclozid trifosfat. Acesta din urmă inhibă ADN polimeraza virală și termină catena ADN virală, deoarece nu este disponibilă nicio grupare 3'-hidroxil pentru formarea ulterioară a unei legături 3',5'-fnsfodiester cu următorul nucleozid trifosfat. Structura aciclovirului cu lanțul aeyclozahar rotit într-o configurație de pentoză (mai jos) arată în mod clar absența grupării 3'-hidroxil.



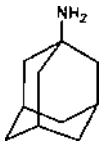
Stadiile târzii ale replicării virale necesită o procesare importantă specifică virusului a anumitor proteine virale de către proteaze virale sau celulare. Rctrovitses, cum ar fi HIV. exprimă trei gene ca polipniteine precursoare. Două dintre aceste produse genetice, desemnate proteinele p55gag și pl60gag-pol pentru localizarea lor pe genom, sunt supuse clivajului în mai multe locuri de către o protează codificată viral pentru a forma proteine structurale (înveliș viral) (pl7. p24, p8. și p7) și enzimele necesare pentru replicare, integrază și protează (replicare, transcriptază, transcriptază). Demonstrarea că proteaza HIV, un membru al familiei de enzime aspartil pniteaze, este esențială pentru maturarea și infecțiozitatea particulelor HIV [24] a stimulat eforturi majore de cercetare pentru a dezvolta inhibitori eficienți ai acestei etape. Aceste eforturi au condus la mai mulți candidați, unii care sunt pe piață și mulți care sunt în studii clinice.

Pentru a finaliza ciclul de replicare, componentele virale sunt asamblate în particula virală matură sau *virion.* Pentru viruși simpli, neînvățați (de ex. picornavirusul poliovirus). genomul și doar câteva enzime sunt încapsulate de proteinele capsidelor pentru a completa virionul. Alți virusuri, mai complexe, sunt învăluite de una sau mai multe membrane care conțin componente carbohidrați și lipoproteice derivate din fața membranei celulei gazdă.

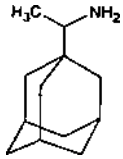
Odată ce virionul matur a fost asamblat, acesta este gata pentru eliberare din celulă. Eliberarea anumitor virusuri (de exemplu poliovirus) este însoțită de liza membranei celulei gazdă și moartea celulei. Unii dintre virușii înveliți, totuși . sunt eliberate prin *înmugurire nr exocitoză,* proces care implică fuziunea între învelișul viral și membrana celulară. Acest proces este aproape o inversare a procesului de intrare; membrana cel) gazdă rămâne intactă în aceste condiții și celula poate supraviețui.

Chimioprofilaxia este o alternativă la imunizarea activă pentru prevenirea infecțiilor virale. Cu laxie chimioprofilaxie. se folosește un agent chimic care interferează cu un pas în infecțiozitatea virală timpurie. Sistemul imunitar nu este stimulat direct de medicament, dar *este* necesar să răspundă la orice infecție activă. Se pare că cei mai de succes agenți moprofilactici ar fi cei care împiedică pătrunderea virusului în celula gazdă. În principiu, acest lucru poate fi realizat prin blocarea oricăreia dintre cele trei etape înainte de începerea ciclului de replicare: *(a)* atașarea virionului la celula gazdă prin complexul său receptor, *(b)* intrarea sa în celulă în endocitoză. sau *(c)* eliberarea acidului nucleic viral din partea frontală a învelișului proteic. În prezent, doar o singură clasă de agenți afectează aceste stadii incipiente de replicare. [l v 16] Adamantanantin« (amantadină și rimantadină) au fost aprobate pentru infecția cu gripă de tip A. Aceste medicamente par să interfereze cu două etape ale gripei de tip A afecțiunii virale: prevenirea fazei incipiente de dezvelire virală și tulburarea fazei târzii de asamblare virală. Căciulă de studii clinice. a demonstrat că amantadina și rimantadina sunt eficiente atât în profilaxia, cât și în tratamentul infecției active cu gripă de tip A.

Amantadină, USP și Rimantadină. **amantadină. clorhidrat de l-adamantanaminc (Symmetrel) și derivatul său metilic rimantadină, -clorhidrat de asmetil-1 -adamantan me tilamină (Fluniadinc). arc amine triciclice neobișnuite în cușcă cu următoarele structuri:**



Amantadine



Rimantadine

Amantadina a fost folosită de ani de zile ca tratament pentru boala Parkinson. Ambii acești agenți vor inhiba în mod specific replicarea virusurilor gripale de tip A la concentrații scăzute. Rimantadina este în general de 4 până la 10 ori mai activă decât amantadina. Adamantanaminele au două mecanisme în comun: <*tt)* inhibă o etapă timpurie în replicarea orală, cel mai probabil neacoperirea virală. [2'] și *(b)* în tulpinile sănătoase, acestea afectează o etapă ulterioară care implică probabil asamblarea virală, posibil prin interferarea cu presarea hemaglutininei. Principalul loc de acțiune biochimic este proteina M2 a virusului gripei de tip A, care este o proteină mcmhrane integrală care funcționează ca un canal ionic. Canalul M2 este un sistem de transport de protoni. Interferând cu (uniunea proteinei M2, adamantanamele inhibă disocierea mediată de acid a complexului de ribonucleoproleină la începutul replicării. Ele interferează, de asemenea, cu pomparea protonilor transmembranare, menținând o concentrație ridicată de protoni intracelular în raport cu concentrația extracelulară și provocând modificări conformaționale induse de pH acid în timpul transportului său intracelular la nivel de conformare. modificările hemaglutininei împiedică transferul particulelor de virus în curs de dezvoltare către membrana celulară pentru exocitoză.

Au fost recuperate variante rezistente ale gripei de tip A (pacienți tratați cu tom amantadină și rimantadină. Rezistența cu concentrații inhibitorii crescute mai mult decât HIMold au fost asociate cu un singur nucleotide - lunges care conduc la substituții de aminoacizi în domeniul trans- Mhratie al [M2.]

Amantadina și rimantadina sunt aprobate în Statele Unite pentru prevenirea și tratarea virusului gripal de tip A. Profilaxia sezonieră cu medicament cither este despre
70 până la 00% protectoare [2'] împotriva gripei de tip A. Medicamentele nu au niciun efect asupra gripei de tip B. Efectele secundare primare sunt legate de sistemul nervos central și sunt dopaminergice . Acest lucru nu este surprinzător, deoarece amantadina este utilizată în tratamentul bolii Parkinson. Rimantadina are efecte semnificativ mai puține, probabil din cauza biotransformării sale extinse. Mai puțin de 50% dintr-o doză de rimantadină este excretată nemodificat și mai mult de 20 (4 apar în urină ca metaboliți. [2,1] Amantadina este excretată în mare parte nemodificată în urină.

INTERFERONI: INTERFERON ALFA (INTRON A, ROFERON A) ȘI INTERFERON BETA (BETASERON)

Interferonii (IFN) sunt citokine extrem de puternice care posedă antivirale, imimomodulatoare. şi acţiuni antiproliferative . IFN-urile [2"] sunt sintetizate de celulele infectate ca răspuns la diverși inductori (Fig. I ll) și. la rândul său, provoacă fie un învechire antiviral în celulele învecinate, fie un răspuns natural al celulelor ucigașe care distruge celula infectată inițial (Fig. 11-2). Există trei clase de IFN umani care posedă activitate antivirală semnificativă. Acestea sunt IFN-a (mai mult de 20 de subtipuri). IFN-^ (2 subtipuri) și IFN-y IFN-a este utilizat clinic într-o formă recombinată (numită interferon *ulfu).* IFN-^ (Betaseron) este o formă recombinată comercializată pentru tratamentul sclerozei multiple.

IFN-a și IFN-/? sunt produse de aproape toate celulele ca răspuns la provocarea virală. Producția de interferon nu se limitează însă la stimuli virali. O varietate de alți factori declanșatori, inclusiv citokine, cum ar fi interleukina-1, intcrleukina-2 și factorul de necroză tumorală, vor provoca producerea de IFN. Atât IFN-rr, cât și IFN-^ sunt provocate de expunerea unei celule la ARN viral dublu catenar. IFN-rr este produs de limfocite și macrofage, în timp ce IFN-^ este biosintetizat în fibroblaste și celule epiteliale. Producția de IFN-y este limitată la lintfocitele T și la celulele natural killer care răspund la stimulii antigenici. mitogeni și citokine specifice. IFN-a și IFN-^ se leagă de același receptor, iar genele pentru ambele sunt codificate pe cromozomul 9. Receptorul pentru INF-y este unic și a fost identificat doar un subtip. Genele pentru această moleculă sunt codificate pe cromozomul 12. INF-? are activitate antivirală mai mică decât IFN-a și IFN-/3, dar mai puternic

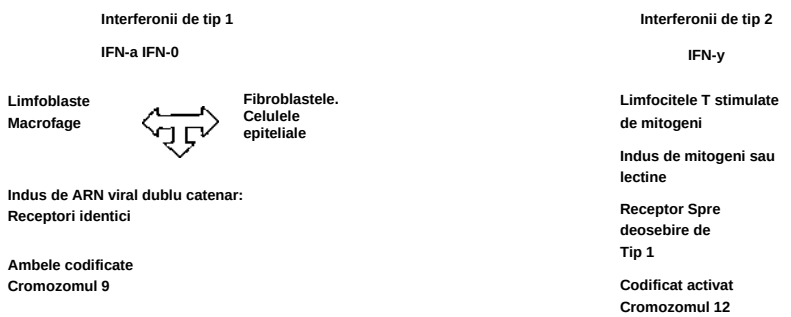


Figure 11-1 ■ Typesol interferon

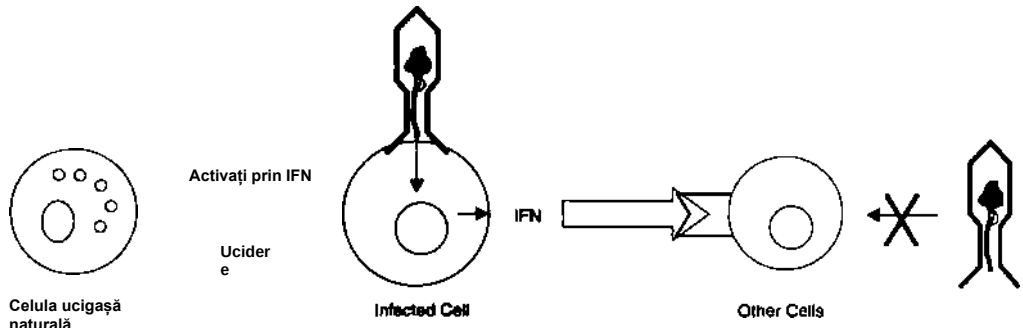


Figura 11-2 ■ Mecanismele interferonului.

efecte imunoreglatoare. INF-y este deosebit de eficient în activarea macrofagelor, stimulând expresia membranei celulare a complexelor majore de histocompatibilitate de clasa II (MHC11). și medierea răspunsurilor inflamatorii locale. Majoritatea virusurilor animale sunt sensibile la acțiunile antivirale ale IFN-urilor. Cazurile în care un virus este insensibil la IFN implică de obicei viruși ADN. [13]

La legarea la receptorul celular adecvat, IFN-urile induc sinteza unei cascade de proteine antivirale care
contribuie la rezistența virală. Efectele antivirale ale IFN-urilor sunt mediate prin inhibarea ""

- Pătrunderea sau descărcarea virală
- Sinteza ARNm
- Traducerea proteinelor virale
- Asamblare și eliberare virală

Cu majoritatea virusurilor, IFN-urile inhibă predominant sinteza proteinelor . Aceasta are loc prin intermediul IFN-

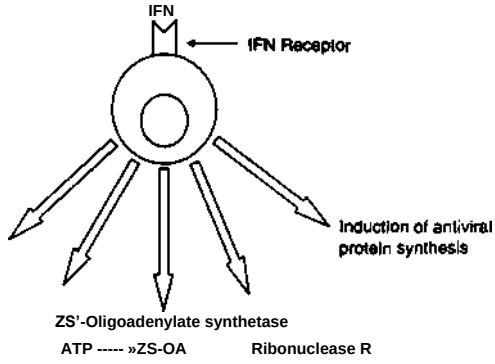


Figure 11-3 ■ IFNs predominantly inhibit protein synthesis.

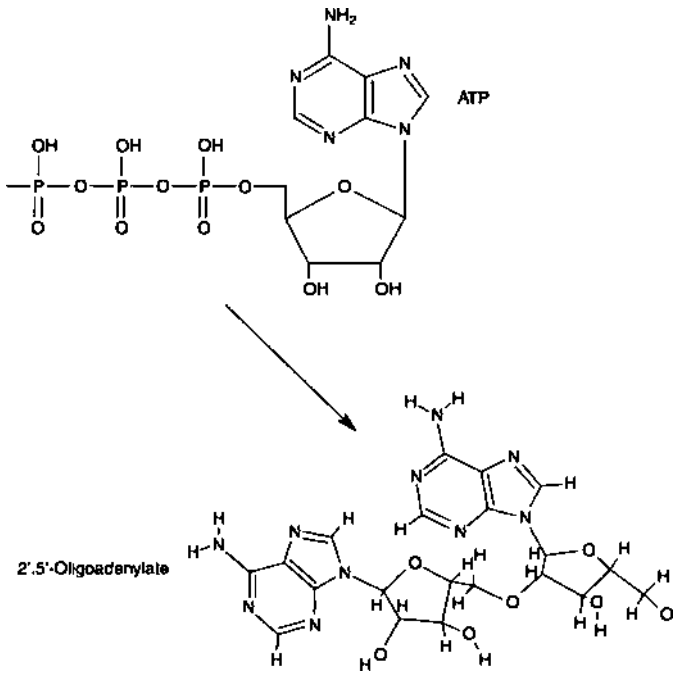


Figure 11-4 ■ Structure of 2',5'-oligoadenylate.

proteine induse cum ar fi 2',5'-oligoadenilat(2',5'-OA) sin tetaze (Fig. 11-3) şi o protein kinază, oricare dintre acestea inhibă sinteza proteinelor virale în prezenţa ARN-ului dublu catenar. 2',5'-OA activează un endoribo-nucleasc celular (RNază) (Fig. 11-4) care scindează atât ARN-ul celular, cât şi cel nral. Protein kinaza fosforilează selectiv ajută la inactivează factorul 2 de iniţiere eucariotic (eIF2). prevenirea iniţierii complexului ARNm-ribozom. IFN induce, de asemenea, o fosfodiesterază specifică care scindează o parte din moleculele de ARNt şi. astfel, interferează cu alungirea peptidei. [30] Secvenţa de infecţie pentru un virus dat poate fi inhibată la unul sau mai multe etape. Principalul .licet inhibitor *diferă* între familiile de virusuri. Anumite viruşi pot bloca producţia sau activitatea unor proteine inductibile de IFN selectate şi astfel pot contracara efectul IFN.

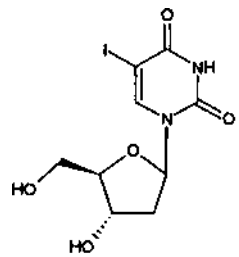
IFN-urile nu pot fi absorbite pe cale orală: pentru a fi utilizate terapeutic, acestea trebuie administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele biologice sunt destul de lungi, astfel încât gudroanele farmacocinetice sunt greu de determinat. Nivelul antiviral din celulele mononucleare din sângele periferic atinge de obicei vârful la 24 de ore după: doza de IFN-a şi 1FN-/3. apoi scade la valoarea iniţială în 6 zile." Atât INF-a, cât şi INF-a şi INF-/3 recombinanţi şi naturale sunt dovedit pentru utilizare în Statele Unite pentru tratamentul condilomului acuminat (negi veneri), hepatitei cronice

C, hepatita cronică B. Sarcomul Kaposi la pacienţii infectaţi cu HIV, alte afecţiuni maligne şi scleroza multiplă.

ANTIMETABOLIŢI NUCLEOZIDI

Inhibitori ai DMA polimerazei

Idoxuridină, USP. **Idoxuridină. 5-iodo-2'-deoxiuridina (Sloxil, Herplex), a fost introdusă în 1963 pentru tratamentul keratitei herpes simplex.' [1] Medicamentul este un analog iodat al timidinei care inhibă replicarea unui număr de virusuri ADN in vitro. Virusurile sensibile includ herpesvirusurile şi poxvirusurile (vaccinia).**



Idoxuridine

Mecanismul de acţiune al idoxuridinei nu a fost complet definit, dar sunt implicaţi mai multe etape în activarea medicamentului. Idoxuridina intră în celulă şi este fosforizată la 0-5 de o timidilat kinază virală pentru a produce un monofosfat, care suferă o biotransformare ulterioară într-un trifosfat. Se crede că trifosfatul este atât un substrat, cât şi un inhibitor al ADN polimerazei virale, provocând inhibarea sintezei ADN-ului viral şi facilitând sinteza ADN-ului care conţine pirimidină iodata. ADN- ul alterat este mai susceptibil la ruperea catenei şi duce la transcripţie defectuoasă. Când

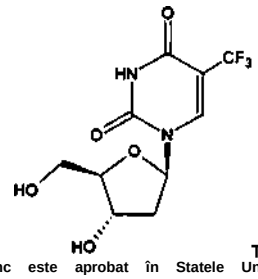
ADN-ul iodat este transcris . rezultatele sunt erori de codare greșită în ARN și sinteza defectuoasă a proteinelor. Capacitatea acidului idoxuridilic de a substitui acidul deoxitimidilic în sinteza ADN-ului se poate datora razelor van dcr Waals similare ale iodului (2,15A) și grupării timidinei metil (2,00A).

În Statele Unite, idoxuridina este aprobată numai pentru tratamentul topic al keratitei cu virus herpes simplex (HSV), deși în afara Statelor Unite este disponibilă o soluție de idoxuridină în dimetil sulfoxid pentru tratamentul herpesului labial. genitale și zoster. Utilizarea idoxuridinei este limitată deoarece medicamentul nu are selectivitate: scăzută. concentrațiile subterapeutice inhibă creșterea celulelor gazdă neinfectate. Concentrația eficientă a idoxuridinei este de cel puțin 10 ori mai mare decât cea a aciclovirului.

Idoxuridina apare ca un solid cristalin galben pal, care este solubil în apă și alcool, dar slab solubil în majoritatea solvenților organici. Compusul este un acid slab, cu un pK„ de 8,25. Soluțiile apoase sunt ușor acide, producând un pH de aproximativ 6,0. Idoxuridina este sensibilă la lumină și căldură.Se livrează sub formă de soluție oftalmică 0,1% și un unguent oftalmic 0,5%.

Trifluridină, USP. Trifluridinc. 5-trifluoromctyl-2'-dcoxiuridina (Viroptic), este o parte nucleo pirimidină fluorurată care demonstrează activitate inhibitoare in vitro împotriva HSV I și 2. CMV. vaccinia și unele adenovirusuri. [33] Trifluridina posedă o grupare trifluoromctil în loc de un atom de iod în poziția 5 a inelului pirimidinic. Raza van dcr Waals a grupării trifluoromctyl este 2,44A. ceva mai mare decât cea a atomului de iod.

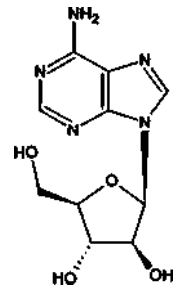
Ca idoxuridina. mecanismul antiviral al trifluridinei presupune inhibarea sintezei ADN viral. Trifluridinc monofosfat este un inhibitor ireversibil al timidilat sintetazei, iar trifosfatul generat biologic inhibă competitiv încorporarea timidinei trifosfat în ADN de către ADN polimeraza. În plus, trifluridină în forma sa trifosfat este încorporată în ADN-ul viral și celular. creând ADN fragil, care funcționează prost.



Trifluridine

Trifluridinc este aprobat în Statele Unite pentru tratarea - keratoconjunctivitei primare și a keratitei epiteliale recurente datorate tipurilor I și 2 de HSV. Trifluridina topică prezintă o anumită eficacitate la pacienții cu infecții cutanate cu HSV rezistente la aciclovir. Soluțiile de trifluridină sunt sensibile la căldură și necesită refrigerare.

Vidarabine, USP. Din punct de vedere chimic, vidarabinc (Vira-A). este 9-/JD-arabinofuranosyladeinc. Medicamentul este epimerul 2' al adenozinei naturale. Introdusă în 1960 ca agent anti-cancer candidat , s-a descoperit că vidarabina are activitate cu spectru larg împotriva virusurilor ADN. [34] Medicamentul este activ împotriva herpesvirusurilor, poxvirusurilor, rabdovirusurilor. hcpadnavirus.și unele virusuri tumorale ARN. Vidarahine a fost comercializată în Statele Unite în 1977 ca o alternativă la idoxuridină pentru tratamentul cheratitei HSV și encefalitei HSV. Deși agentul a fost inițial preparat chimic, acesta nu este obținut prin fermentare cu tulpini de *Streptotnyces anti-bitdietets.*



Vldarablne

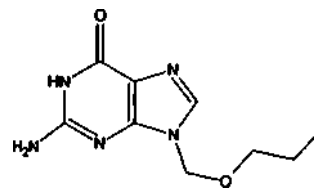
Acțiunea antivirală a vidarabinc este complet limitată la virusurile ADN. Vidarabinc inhibă sinteza ADN-ului viral. Enzimele din celula fosforilează vidarabinc la Difosfat . care concurează cu trifosfatul de deoxiadenozină - pentru ADN polimeraza virală. Vidarabină trifosfat este de asemenea încorporată în ADN-ul celular și viral. unde este ca un terminator de lanț. Forma trifosfat a vidarahinei inhibă, de asemenea, un set de enzime care sunt implicate în metilarea uridinei la timidină: ribonucleozid reductază. ARN poliadcnylaza. și S-adenosilhomocystcinc hidrolază.

La un moment dat, în Statele Unite, vidarabinc intravenos a fost aprobat pentru utilizare împotriva encefalitei HSV, a herpesului neonatal și a herpesului sau a varicelei zoster la pacienții imunocompromiși. Aciclovirul a înlocuit vidarabinc ca medicament de elecție în aceste cazuri.

În tratamentul encefalitei virale, vidarabina a trebuit să fie administrată prin perfuzie intravenoasă cu flux constant din cauza solubilității sale slabe în apă și a mișcării metabolice rapide la un derivat de hipoxantină in vivo. Aceste probleme, împreună cu disponibilitatea unor agenți mai puțin toxici și mai eficienți, au determinat retragerea de vidarabinc intravenos de pe piața din SUA.

Vidarabinc apare ca un monohidrat alb, cristalin, lbs este solubil în apă până la 0,45 mg/ml la 25°C. Medicamentul Ht este încă disponibil în Statele Unite sub formă de untmeil de 3% pentru tratamentul keratitei HSV.

Aciclovir, USP. Aciclovir. 9-[2-(hidroxiclhoxi)metil]-9//-guaninc (Zovirax), este cea mai eficientă dintre o serie de nucleozide aciclice care posedă activitate antivirală. Spre deosebire de nucleozidele adevărate care au o riboză sau un zahăr dezoxiriboză atașat la o bază purină sau pirimidină, grupul atașat la bază în aciclovir este similar cu un zahăr cu lanț deschis, deși lipsit de grupări hidroxil. Spectrul antiviral complet utilizat din punct de vedere clinic al aciclovirului este limitat la herpesvinize. Este cel mai activ (in vitro) împotriva HSV tip I. de aproximativ 2 ori mai puțin împotriva HSV tip 2. și de 10 ori mai puțin puternic împotriva virusului varicelo-zosterian. Un avantaj este că celulele umane neinfectate nu sunt afectate de medicament.



Aciclovir

Efectul final al aciclovirului este inhibarea sintezei ADN-ului viral. Transportul în celulă și monofosforia sunt realizate de o timidin kinază care este codificată de virusul însuși. [5] Afinitatea aciclovirului pentru timidin

kinaza virală este de aproximativ 200 de ori mai mare decât a enzimei de mamifere corespunzătoare. Prin urmare, se obține o anumită selectivitate. Enzimele din celula infectată catalizează conversia monofosfatului în aciclovir trifosfat, care este prezent în concentrații de 40 până la 100 de ori mai mari în celulele infectate cu HSV decât în celulele neinfectate. Aciclovir trifosfat concurează pentru deoxiguanozin trifosfat endogen (dGTP); prin urmare, trifosfatul de aciclovir inhibă competitiv ADN polimerazele virale. Medicamentul trifosforilat este, de asemenea, încorporat în ADN-ul viral. unde acționează ca un terminator de lanț. Deoarece nu are grupare 3'-hidroxil, nu se poate forma nicio legătură 3'.5'-fosfodi-w. Acest mecanism este în esență o inhibare a sinucigașului, deoarece matrița de ADN terminată care conține aciclovir ca ligand se leagă de. și inactivează ireversibil, ADN polimeraza. Rezistența la aciclovir poate apărea, cel mai adesea prin activitatea deficitară a timidin kinazei la izolatele HSV. Rezistența la aciclovir în izolacurile virusului stomatitei veziculoase (VSV) este cauzată de mutații ale timidin kinazei VSV sau. mai rar, prin mutații ale ADN polimerazei virale.

Două forme de dozare de aciclovir sunt disponibile pentru irita sistemică: orală și parenterală. Aciclovirul oral este utilizat în tratamentul inițial al herpesului genital și pentru a controla episoadele recurente ușoare. A fost aprobat pentru tratamentul pe termen scurt al »hinglesului și varicelei cauzate de virusul varicelo-zosterian | AZVI. Administrarea intravenoasă este indicată pentru infecțiile recurente inițiale ml la pacienții imunocompromiși, utili pentru prevenirea și tratamentul episoadelor severe. Dregăturile sunt absorbite lent și incomplet din tractul gastro-inlotinal, iar biodisponibilitatea sa orală este de doar 15 până la 30%. Cu toate acestea, aciclovirul este distribuit la aproape toate companiile organismului. Mai puțin de 30% se leagă de proteine. Cea mai mare parte a medicamentului este excretată nemodificat în urină, aproximativ 10% ex acționând ca metabolit -carboxi.

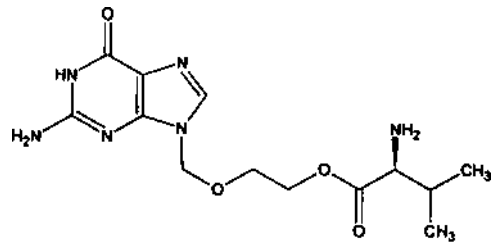
Aciclovir apare ca un 41 cristalin, alb, stabil din punct de vedere chimic, care este ușor solubil în apă. Din cauza amfoului său

proprietăți terice (valori pK $_a$ de 2,27 și 9,25). solubilitatea este crescută atât de acizi puternici, cât și de baze. Forma injectabilă este sarea de sodiu, care este furnizată sub formă de pulbere liofilizată, echivalent cu 50 mg/mL de aciclovir activ dizolvat în apă sterilă pentru injecție. Deoarece soluția este puternic alcaline (pH — 11). trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă lentă, constantă pentru a evita iritația și tromboflebita la locul injectării.

Reacțiile adverse sunt puține. Unii pacienți suferă ocazional de tulburări gastro-intestinale, amețeli, dureri de cap, letargie . si dureri articulare. Un unguent compus din aciclovir 5% într-o bază de polietilen glicol este disponibil pentru tratamentul episoadelor inițiale, ușoare, de herpes genital. Unguentul nu este un prevenire eficient al episoadelor recurente.

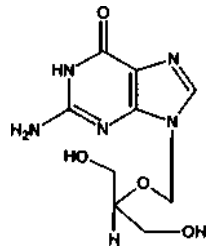
Clorhidrat de valaciclovir. Valaciclovirul (Valtrcx) este sarea clorhidrat a esterului i.-valilic al aciclovirului. Compusul este un solid cristalin solubil în apă și este un promedicament destinat creșterii biodisponibilității aciclovirului prin creșterea lipofilității. Valaciclovirul este hidrolizat rapid și aproape complet la aciclovir după administrare orală . Se crede că hidroliza enzimatică a promedicamentului are loc în timpul ciclului enterohepatic. Biodisponibilitatea orală a valaciclovirului este de 3 până la 5 ori mai mare decât a aciclovirului, sau aproximativ 50%. [c]

Valaciclovirul a fost aprobat pentru tratamentul herpesului zoster (zona zoster) la pacienții imunocompromiși. Profilul efectelor secundare observat cu valaciclovir este comparabil în dozele bioechivalente de aciclovir. Mai puțin de 1% din doza administrată de valaciclovir este recuperată în urină. Cea mai mare parte a dozei este eliminată sub formă de aciclovir.



Valacyclovir

Ganciclovir. Ganciclovir, 9-[(l.3-dihidroxi-2-propoxi-y)mctilguanină) sau DHPG (Cytovcne). este un analog al acicloviruiui, cu o grupare hidroximetil suplimentară pe lanțul lateral aciclic.



Ganciclovir

Această modificare structurală, menținând în același timp activitatea - împotriva HSV și VSV deținute de aciclovir, sporește foarte mult activitatea împotriva infecției cu CMV.

După administrare, ca și aciclovirul, ganciclovirul este fosforilat în interiorul celulei de către o protein kinază codificată viral la monofosfat. [17] Enzimele celulelor gazdă catalizează formarea trifosfatului, care atinge concentrații inorc de 1 () ori mai mari în celulele infectate decât în celulele neinfectate. Această selectivitate se datorează etapei de intrare și monofosforilare. Are loc fosforilarea ulterioară cu enzimele celulare, iar trifosfatul care se formează inhibă selectiv ADN-polimeraza virală. Ganciclovir trifosfat este, de asemenea, încorporat în ADN-ul viral, provocând ruperea catenei și încetarea alungirii. [8]

Utilitatea clinică a ganciclovirului este limitată de toxicitatea medicamentului. Ganciclovirul provoacă mietosupresie. producând neutropenie, trombocitopenie și anemie. Aceste efecte sunt probabil asociate cu inhibarea ADN polimerazei celulei gazdă." Efectele secundare potențiale ale sistemului nervos central includ dureri de cap, modificări de comportament și convulsii . Ganciclovirul este mutagen, cancerigen și teratogenic la animale.

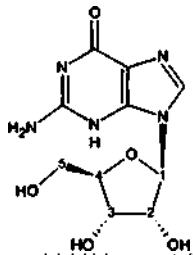
Toxicitatea își limitează utilitatea terapeutică la tratarea și suprimarea retinitei cu CMV care amenință vederea la pacienții imunocompromiși și la prevenirea infecțiilor cu CMV care pun viața în pericol la pacienții cu transplant cu risc.- [1]

Sunt disponibile forme de dozare orală și parenterală de ganciclovir . dar biodisponibilitatea orală este slabă. Doar 5 până la 10% dintr-o doză orală este absorbită. Administrarea intravenoasă este de preferat . Mai mult de 90% din medicamentul nemodificat este excretat prin urină. Ganciclovir pentru injecție este disponibil sub formă de sare de sodiu liofilizată pentru reconstituire în soluție salină normală. 5% dextroză în apă sau soluție Ringer lactată. Aceste soluții sunt puternic alcaline (pH —ll) și trebuie administrate prin perfuzie intravenoasă lentă, constantă pentru a evita - bitisul trombofil.

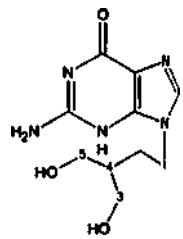
Famciclovir și Penciclovir. Famciclovirul este un promedicament diacetil al penciclovirului. [4 ' 1] Ca promedicament, nu are activitate antivirală . Penciclovirul, 9-(4-hidroxi-3-hidroximctilbut-l-il| guanina, este un analog nucleozidic aciclic al guaninei. Structura este similară cu cea a aciclovirului, cu excepția penciclovirului, oxigenul din lanțul lateral a fost înlocuit cu un atom de carbon și o grupare hidroximetil suplimentară este prezentă . aciclovirul, de asemenea, inhibă creșterea virusului hepatitei B.

Penciclovirul inhibă sinteza ADN-ului viral. În HSV- sau
Celulele infectate cu VSV, penciclovirul este mai întâi fosforilat de timidin kinaza virală [41] și apoi elaborat în continuare la trifosfat de către kinazele celulei gazdă. Penciclovir trifosfat este un inhibitor competitiv al ADN polimerazei virale. Parametrii farmacocinetici ai penciclovirului sunt destul de diferiți de cei ai aciclovirului. Deși penciclovir trifosfatul este de aproximativ 100 de ori mai puțin puternic în inhibarea ADN polimerazei virale decât trifosfatul de aciclovir, este prezent în țesuturi pentru perioade mai lungi și în concentrații mult mai mari decât aciclovirul. Deoarece este posibil să se rotească lanțul lateral al penciclovirului într-un pscudo-pentosc. metabolitul trifosforilat posedă o grupare 3'-hidroxil. Această relație este prezentată mai jos cu guanozina. Penciclovirul nu este un - terminator de lanț obli gate. [41] , dar inhibă competitiv alungirea ADN-ului. Penciclovirul este excretat în mare parte nemodificat în urină.

Guanozina

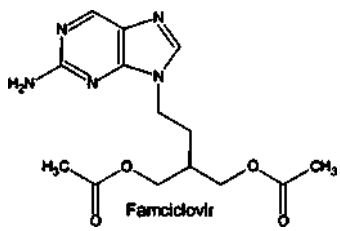


Penciclovirul (Denvir) a fost aprobat pentru tratamentul topic al herpesului labial recurent (herpes labial) la adulți. Este eficient împotriva HSV-l și HSV-2. [42] Este disponibil sub formă de cremă care conține 10% penciclovir.

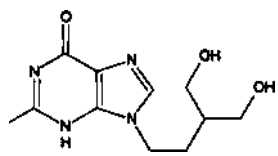


Penciclovir

Gdofovir. Cidofovir. (5)-3-hidroxi-2-fosfonometoxipropil citozină (HPMPC, Vistide). este un analog de maree acyclonacl® care posedă activitate cu spectru larg împotriva mai multor virusuri ADN. Spre deosebire de alți analogi de nucleotide care sunt activați la fosfați nucleozidici, Cidofovirul este un derivat al acidului fosfonic. Acidul fosfonic nu este hidrolizat de fosfataze in vivo, ci este fosforilat de kinaze celulare pentru a produce un difosfat. Difosfatul acționează ca un antimetabolic la trifosfat de coxicitozină (dCTP). G dofovir difosfat este un inhibitor competitiv al polimerazei ADN [43 virale] și poate fi încorporat în catena ADN virală în creștere, provocând terminarea lanțului ADN.



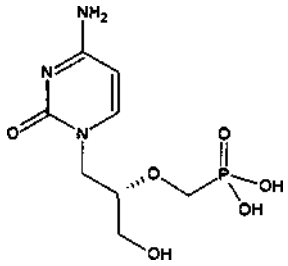
Famciclovir



Penciclovir

Cidofovirul posedă un indice terapeutic ridicat împotriva CMV și a fost aprobat pentru tratarea retinitei CMV la pacienții cu SIDA. Cidofovirul se administrează prin perfuzie intravenoasă lentă, constantă, în doză de 5 mg/kg, pe o perioadă de 1 oră, o dată pe săptămână timp de 2 săptămâni. Acest tratament este urmat de o doză de întreținere la fiecare 2 săptămâni. Aproximativ 80% dintr-o doză de Cidofovir este excretată nemodificat în urină, cu o *durată de* $_2$ până la 3 ore. Antimetabolitul difosfat, în schimb, are un timp de înjumătățire extrem de lung (17 până la 30 de ore).

Principala toxicitate limitatoare de doză a cidofovirului implică insuficiența renală. Funcția renală trebuie monitorizată îndeaproape. Pretratamentul cu probenecid și prehidratarea cu soluție salină normală intravenoasă pot fi utilizate pentru a reduce nefrotoxicitatea medicamentului. Pacienții trebuie să avertizeze că cidofovirul nu este un leac pentru retinita CMV. Boala poate progresa în timpul sau după tratament.



Cidofovir

fosarnet de sodiu. Trisodium phosphonoformatc este un analog anorganic de pirofosfat care inhibă replicarea în herpesvirusuri (CMV. HSV. și VSV) și retrovirusurile illlV)* [1] Foscamet (Foscavir) este preluat lent de către celule ajutând să nu sufere un metabolism intracelular semnificativ. Foscamet este un inhibitor reversibil, necompetitiv la locul de legare a pinifosfatului a ADN polimerazei virale și a transcriptazei înțeleapte. Efectul final este inhibarea ikavajului pirofosfatului din trifosfații deoxinucleotidici și încetarea încorporării infosfaților nucleozidici în ADN (cu eliberarea concomitentă de pirofosfat). [45] Deoarece inhibarea este necompetitivă în ceea ce privește legarea nucleozidelor trifosfat, foscamet ten acționează sinergic cu nucleozidici trifosfat antimeliholili (de exemplu, zidovudină și didanozin trifosfați) în inhibarea IK a sintezei ADN viral. Foscamet nu provoacă bioactivarea de către enzime virale sau celulare și. prin urmare, a fi eficient împotriva tulpinilor virale rezistente care sunt definite în nucleozid kinazele codificate viral. [15]

Na'o'o

Na 6' ^{0} Na

Fosfonoformiat de trisodiu

Foseamet este un medicament de linia a doua pentru tratamentul infecției cu CMV la pacienții cu SIDA. Dmg cauzează meta

anomalii bolice incluzând creșteri sau scăderi ale nivelurilor de Ca $^{:+}$. Nefrotoxicitatea este frecventă, iar acest efect secundar exclude utilizarea Foscamet în alte infecții cauzate de herpesvirus sau ca terapie cu agent unic pentru infecția cu HIV. Foscamet este un ligand excelent pentru legarea ionilor metalici, care contribuie, fără îndoială, la dezechilibrele electrolitice observate cu utilizarea medicamentului. [4*'] Hipocalcemie, hipomagnesemia. hipokaliemie și hipofosfatemia și hiperfosfatemia sunt observate la pacienții tratați cu foscamet. Efecte secundare precum parestezii, tetani. pot rezulta convulsii si aritmii cardiace. Deoarece foscametul este nefrotoxic, poate crește efectele toxice ale altor dmgs nefrotoxice. cum ar fi amfotericina B și pentamidina, care sunt frecvent utilizate pentru a controla infecțiile oportuniste la pacienții cu SIDA.

Foscamet sodiu este disponibil sub formă de soluție sterilă destinată perfuziei intravenoase lente. Soluția este compatibilă cu soluția salină normală și 5% dextroză în apă, dar este incompatibilă cu soluții tampon care conțin calciu, cum ar fi soluția Ringer lactată și preparatele de nutriție parenterală totală (TPN) . Foscamet reacționează chimic cu săruri acide precum midazolam, vancomicina și pentamidină. Peste 80% dintr-o doză injectată de foscamet este excretată nemodificat în urină." Se crede că timpul lung de înjumătățire prin eliminare al foscametului rezultă din sechestrarea sa reversibilă în os. [41]

Inhibitori de revers transcriptază

Un eveniment timpuriu în replicarea HIV-1 este transcripția inversă . prin care ARN-ul genomic din vims este convertit într-un complex ADNc-ARN, apoi în ADN dublu catenar gata pentru integrare în cromozomul gazdă. Enzima care catalizează acest set de reacții este transcriptaza *inversă* . Reverse transcriptaza operează de fapt de două ori înainte de etapa de integrare. Prima sa funcție este crearea complexului cADN-ARN; revers transcriptaza acționează singură în această etapă. În a doua etapă, lanțul de ARN este digerat cu RNaza H, în timp ce transcriptaza inversă creează ADN-ul neintegrat dublu catenar.

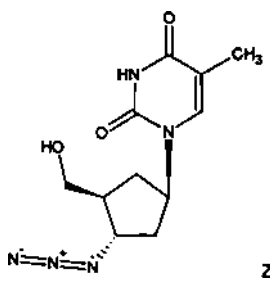
Toți agenții antiretrovirali clasici sunt analogi 2'.3'-dideoxi-nucleozidici. Acești compuși au un mecanism comun de acțiune în inhibarea transcriptazei inverse a HIV. Deoarece transcriptaza inversă acționează la începutul secvenței infecției virale, inhibitorii enzimei blochează infecția acută a celulelor, dar sunt doar slab activi la cele infectate cronic. Chiar dacă inhibitorii de revers transcriptază au un mecanism comun de acțiune, - profilurile lor farmacologice și toxicologice diferă dramatic.

Zidovudină, USP. Zidovudină. 3'-azido-3'-deoxitimidină sau AZT. este un analog al timidinei care posedă activitate antivirală împotriva HIV-1. HIV-2. HTLV-1. și o serie de alți retrovirusuri. Această nucleozidă a fost sintetizată în 1978 de Lin și PrusolT" ca intermediar în prepararea analogilor de aminoacizi ai timidinei. Un program de screening îndreptat către identificarea agenților potențial eficienți pentru tratamentul pacienților cu SIDA a condus la descoperirea proprietăților sale antivirale unice 7 ani mai târziu · Complexul legat de SIDA (ARC) a fost demonstrat. [49] AZT este activ împotriva retrovi-

trucuri, un grup de virusuri ARN responsabili de SIDA și unele tipuri de leucemie. Retrovirusurile posedă o transcriptază inversă sau o ADN polimerază direcționată către ARN care direcționează sinteza unei copii ADN (ADN-ul proviral) a genomului ARN viral care este duplicat, circularizat și încorporat în ADN-ul unei celule infectate). Medicamentul intră în celulele gazdă prin difuzie și este fosforilat de midin kinaza ta celulară. Timidilat kinaza transformă apoi monofosfatul în difosfați și trifosfați. Etapa care determină viteza este conversia în difosfat, astfel încât în celulă se acumulează niveluri ridicate de AZT monofosforilat. Sunt prezente niveluri scăzute de difosfat și trifosfat. Trifosfatul de zi dovudină inhibă competitiv transcriptaza inversă în raport cu trifosfatul de timidină. Gruparea 3'-azido previne formarea unei legături 5',3'-fosfodiester, astfel că AZT determină terminarea lanţului ADN, producând un ADN proviral incomplet. [50] Zidovudină monofosfat de asemenea inhibă competitiv timidilat kinaza celulară, scăzând astfel nivelurile intracelulare de timidin trifosfat. Selectivitatea antivirală a AZT se datorează afinității sale mai mari (l00x) [51] pentru transcriptaza inversă HIV decât pentru ADN polimerazele umane. Y-ADN-polimeraza umană a mitocondriilor este mai sensibilă la zidovudină; aceasta poate contribui la toxicitatea asociată cu utilizarea medicamentului. Rezistența este obișnuită și se datorează mutațiilor punctuale la mai multe locuri ale transcriptazei inverse, ceea ce duce la o afinitate mai scăzută pentru medicament. [52]

Zidovudina este recomandată pentru gestionarea pacienților adulți cu infecție cu HIV simptomatică (SIDA sau ARC) care au antecedente de pneumonie confirmată cu Pneumocystis *carinii* sau un număr absolut de limfocite CD4 $^{+}$ (celule T4 sau T_H) sub 200/mm ^{3} înainte de tratament. Toxicitatea hematologică a medicamentului împiedică utilizarea acestuia la pacienții asimptomatici . Anemia și granulocitopenia sunt cele mai frecvente efecte toxice asociate cu AZT.

Pentru administrare orală, AZT este furnizat sub formă de capsule de 100 mg și sub formă de sirop care conține 10 mg AZT per ml. Forma injectabilă de AZT conține 10 mg/mL și se injectează intravenos. AZT este absorbit rapid din tractul gastrointestinal și se distribuie bine în compartimentele corpului, inclusiv în lichidul cefalorahidian (LCR). Este metabolizat rapid într-un glucuronid inactiv în ficat. Doar aproximativ 15% este excretat neschimbat. Deoarece AZT este o azidă alifatică, este sensibilă la căldură și lumină. Trebuie ferit de lumină și păstrat la 15 până la 25°C.

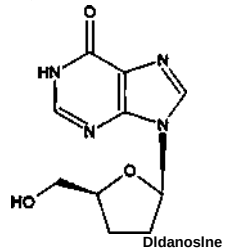


Zidovudine

Didanozină. Didanozina (Videx, ddl) este 2',3'-dideoxiinozină (ddl), un analog nucleozidic purinic sintetic care este bioactivat la 2',3'-dideoxi-ATP (ddATP) de către enzimele celulare gazdă. [53] Metabolitul. ddATP, acumulează intracelular

în mare parte, unde inhibă transcriptaza inversă și este încorporat în ADN-ul viral pentru a provoca terminarea lanțului în celulele infectate cu HIV. Potența didanozinei este de 10 până la 100 de ori mai mică decât cea a AZT în ceea ce privește activitatea antivirală și citotoxicitatea, dar medicamentul provoacă mielosupresie mai mică decât cauzele AZT. [54]

Didanozina este recomandată pentru tratamentul pacienților cu infecție HIV avansată care au primit tratament prelungit cu AZT, dar au devenit intoleranți. sau a experimentat imunosupresie din cauza medicamentului. AZT și ddl acționează sinergic pentru a inhiba replicarea HIV in vitro, iar ddl este eficient împotriva unor tulpini de HIV rezistente la AZT. [55] Neuropatia periferică dureroasă (furcături, amorțeală și durere la mâini și picioare) și pancreatita (greață, dureri abdominale, amilaza crescută) sunt principalele toxice limitatoare de doză <>didanozină. Didanozina se administrează pe cale orală sub formă de tablete masticabile tamponate sau sub formă de soluție preparată din pulbere. Ambele forme de dozare orală sunt tamponate pentru a preveni descompunerea acidă a ddl în hipoxantină în stomac. În ciuda tamponării formelor de dozare, biodisponibilitatea orală este destul de scăzută și foarte variabilă. Mai puțin de 20% dintr-o doză este excretată prin urină, ceea ce sugerează un metabolism extins . [56] Alimentele interferează cu absorbția, așa că medicamentul oral trebuie administrat cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Terapia cu doze mari poate provoca hiperuricemie la unii pacienți din cauza încărcăturii crescute cu purine.



DIdanoslne

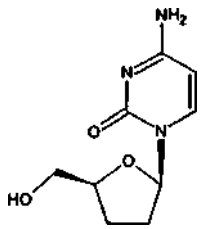
Zalcitabină, USP. Zalcitabină. 2'.3'-didcoxicilidină sau ddCyd. este un analog al citozinei care demonstrează activitate împotriva HIV-1 și HIV-2, inclusiv tulpini rezistente la AZT. Potența (în celulele mononucleare din sângele periferic) este similară cu cea a AZT, dar medicamentul este mai activ în populație! a monocitelor și macrofagelor precum și în celulele în repaus

Zalcitabina intră în celulele umane prin difuzie facilitată de purtători și suferă fosforilarea inițială de către deoxicitidin kinaza. Compusul monofosforilatcd este ulterior metabolizat la metabolitul activ. dicoxicitidin-5'-trifosfat (ddCTP). prin kinaze celulare. [57] ddCTP inhibă transcriptaza inversă prin inhibarea competitivă cu dCTP. Cel mai probabil. ddCTP determină terminarea lanțului ADN viral alungit.

Zalcitabina inhibă sinteza ADN mitocondrial gazdei la concentrații scăzute. Acest efect poate contribui la clinicile sale! toxicitate. [58]

Biodisponibilitatea orală a zalcitabinei este de peste 80% la adulți și mai mică la copii. [56] Efectul major de limitare a dozei este neuropatia periferică, caracterizată prin durere, tezii patty. si hipestezie. incepand in tremitatile inferioare distale. Aceste efecte secundare sunt de obicei evidente după câteva luni de tratament cu zalcitabină. O pancreatită cu potențial modă este un alt efect toxic al tratamentului cu ddC. Medicamentul a fost aprobat pentru tratamentul infecției cu HIV.

leu la adulții cu boală avansată care sunt intoleranți la AZT sau care au progresie a bolii în timp ce primesc AZT. ddC este combinat cu AZT pentru tratamentul infecției cu HIV avansate.



Stavudină. **Stavudină. 2'3'-didehidro-2'-deoxitimidincă (D4T, Zerit). este o pirimidină nucleozidă nesaturată dut este înrudit cu timidina. Medicamentul inhibă replicarea HIV printr-un mecanism similar cu cel al congenerului său apropiat. AZT. [MI] Stavudina este bioactivată de enzimele celulare la un trifosfat. Trifosfatul inhibă competitiv incorporarea timidinei trifosfat (TTP) în ADN-ul retroviral prin transcriptază inversă. [61] Stavudina determină, de asemenea, încetarea alungirii ADN-ului viral prin încorporarea sa în ADN.**

O

HN

HO \ /

Stavudină

Stavudina este disponibilă sub formă de capsule pentru administrare orală. Medicamentul este stabil la acid și se absoarbe bine (aproximativ 90%) după administrare orală. Stavudina are un timp de înjumătățire scurt (l până la 2 ore) în plasmă și este excretată în mare parte nemodificat i85 lo 90%) în urină. [62] Ca și în cazul ddC. efectul primar de limitare a dozei este neuropatia periferică. La dozele recomandate, aproximativ 15 până la 20% dintre pacienți prezintă simptome de neuropatie periferică. Stavudina este recomandată pentru tratamentul adulților cu infecție avansată cu HTV care sunt intoleranți la alte terapii aprobate sau care au suferit o deteriorare clinică sau imunologică în timp ce au primit aceste terapii.

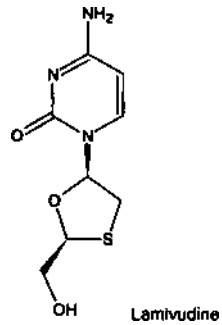
Mvudine. **Lamivudina este (-)-2'.3'-dideoxi-3'-lhia-.itidină. (-)-^-L-(2R.5S)-1,3-oxatiolanilcitozină. 3TC. sau ■HS)-iJdC. Lamivudina este un analog nucleozidic sintetic Oidiferă de 2'.3'-dideoxicitidină (ddC) prin subslitu- »a unui atom de sulf în locul unei grupări metilen în 3' 'Mon al inelului ribozei. În primele studii clinice, lamivudina a avut o activitate antiretrovială foarte promițătoare împotriva HlV și o toxicitate scăzută în dozele studiate. [63 , 64] Studiile preliminare de farmacocinetică au indicat că a prezentat o bună □Jbiodisponibilitate (F = —80%) şi un timp de înjumătăţire plasmatică de : la 4 ore. [63]**

Este interesant că stereoizomerul nenatural (-MS)-ddC prezintă o activitate antivirală mai mare împotriva HIV decât enantiomerul natural (+)-(5)-ddC. [65] Ambii enantiomeri sunt bioactivați de către kinazele celulare la trifosfații corespunzători . [6 *'] Ambii izomeri SddCTP inhibă transcriptaza inversă HIV și sunt încorporați în ADN-ul viral pentru a determina terminarea lanțului. (+)-S-ddCTP inhibă polimerii de ADN celular mult mai puternic decât (-)-SddCTP. explicând toxicitatea mai mare asociată cu (+)-(5)-ddC. Comparația metabolică inițială a izomerilor SddCTP nu a reușit să explice potența mai mare a izomerului (-) împotriva HIV. Acolo deci. deși acumularea intracelulară a (-)-S-ddCTP a fost de două ori mai mare decât a (+)-S-ddCTP. acesta din urmă a fost de 1% ori mai puternic ca inhibitor al revers transcriptazei HIV, iar izomerii lwo au fost încorporați în ADN-ul viral la rate comparabile. Puzzle-ul a fost rezolvat prin descoperirea unei 3'.5'-exonucleazei celulare. care s-a descoperit că scindează (+)-S-ddCMP terminal încorporat în ADN-ul viral de 6 ori mai repede decât (-)-S-ddCMP din tenninusul ADN-ului viral.

Ribavirina inhibă replicarea unei varietăți foarte mari de virusuri ARN și ADN. [68] inclusiv ortomixovirusuri, paramixovirusuri, arenavirusuri, bunyavirusuri. herpesvi ruses. adenovirusuri, poxvirus, vaccinia, virus gripal, virus paragripal și rinovirus. În ciuda spectrului larg de activitate al ribavirinei, medicamentul a fost aprobat pentru o singură indicație terapeutică - tratamentul infecțiilor respiratorii inferioare severe cauzate de RSV la sugari și copii mici spitalizați cu atenție.

Mecanismul de acțiune al ribavirinei nu este cunoscut. Cu toate acestea, spectrul larg antiviral al ribavirinei sugerează moduri multiple de acțiune. [66] Nucleozida este bioactivată de kinazele virale și celulare gazdă pentru a da monofosfat (RMP) și trifosfat (RTP). RMP inhibă inozin monofosfat (IMP) dehidrogenaza, prevenind astfel conversia IMP în xantină monofosfat (XMP). XMP este necesar pentru sinteza guanozin trifosfat (GTP) . RTP inhibă ARN polimerazele virale. De asemenea, previne acoperirea finală a ARNm viral prin inhibarea guanil-M-metiltransferazei. Apariția rezistenței virale la ribavirină nu a fost documentată.

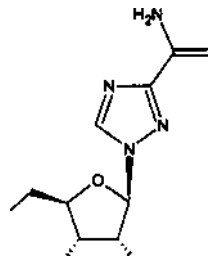
Rezistența la lamivudină se dezvoltă rapid ca urmare a unei mutații a codonului 184 al genei care codifică HIV-RT atunci când medicamentul este utilizat ca monoterapie pentru infecția cu HIV. [64] Când este combinat cu AZT. cu toate acestea, lamivudina a determinat creșteri substanțiale ale numărului de CD4. Numărurile crescute au fost susținute pe parcursul terapiei. [67] Mutația codonului care provoacă rezistență la lamivudină suprimă rezistența la AZT. [67] crescând astfel susceptibilitatea virusului la combinația de medicamente.



Lamivudine

Nucleozide diverse Antimeta boittes

Ribavirina, USP. **Ribavirina este 1 -ß-o-ribofuranozil -1,2,4-tiazol-3-carboxamidă. Compusul este un analog purinic lateral cu o bază modificată și o porțiune de zahăr D-riboză. Structura ribavirinei este prezentată mai jos.**



Ribavirina apare ca un solid alb, cristalin, polimorf, care este solubil în apă și stabil din punct de vedere chimic. Il este furnizat sub formă de pulbere pentru a fi reconstituit într-un aerosol apos care conține 20 mg/mL apă sterilă. Aerosolul este administrat cu un generator de aerosoli cu particule mici (SPAG). Deteriorarea funcției respiratorii, pneumonie bacteriană, pneumotorax și apnee au fost raportate la sugarii și copiii grav bolnavi cu infecție cu VSR. Rolul ribavirinei în aceste evenimente nu a fost determinat. Au fost raportate anemie, dureri de cap, dureri abdominale și letargie la pacienții cărora li se administrează ribavirină orală.

Utilizările neetichetate ale ribavirinei includ tratamentul cu aerosoli al

gripei de tip A și B și tratamentul oral al hepatitei, herpesului genital și febrei Lassa. Ribavirina nu protejează celulele împotriva efectelor citotoxice ale virusului SIDA.

AGENȚI MAI NOI PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIEI HIV

Când HIV-1 a fost caracterizat și identificat ca agent cauzal al SIDA în 1983. [70] '71 [de] oameni de știință din întreaga lume s-au alăturat în căutarea unei prevenții sau a vindecării bolii. Cartografierea genomului HIV-1 și elucidarea ciclului de replicare a virusului au furnizat informații cheie . [72] Țintele biochimice, dintre care multe sunt proteine implicate în ciclul de replicare al virusului, au fost clonate și secvențiate. Acestea au fost folosite pentru a dezvolta teste rapide, bazate pe mecanisme, pentru virus, pentru a completa ecranele de cultură de țesut pentru întreg virusul. Câteva dintre etapele biochimice care au fost caracterizate au servit drept ținte pentru candidații clinici, precum și pentru medicamentele licențiate cu succes. [73 , 74]

În ciuda numeroaselor progrese în înțelegerea virusului HIV și a tratamentului acestuia, nu există încă un remediu pentru infecție. Rezistența emergentă [75] la medicamente dovedite clinic, cum ar fi inhibitorii de revers transcriptază și inhibitorii de protează, a complicat imaginea țintelor terapeutice bune. Ideea de a folosi un vaccin ca instrument terapeutic are a fost complicată de faptul că vaccinul aparent își poate modula structurile antigenice în starea sa infecțioasă cronică. [76]

Vaccinuri. Cronologia dezvoltării și utilizării vaccinurilor în secolul al XX-lea este doar un miracol medical. Boli precum variola și poliomielita, care odinioară au devastat populații mari, au devenit amintiri îndepărtate. Tehnica de sensibilizare a sistemului imunitar uman prin expunerea la un antigen astfel încât să fie generat un răspuns anamnestic la expunerea ulterioară pare destul de simplă la suprafață. Prin urmare, este firesc să se încerce o abordare vaccinală pentru prevenirea SIDA. Succesele obținute până acum au implicat vaccinuri cu celule întregi vii/atenuate sau ucise și. în vremuri mai recente, proteinele de înveliș recombinante.

Succesuri cu vaccinuri vii/atenuate (scăzut virus). virusul întreg ucis sau tipurile de proteine de înveliș recombinant au implicat în primul rând boli virale acute în care o infecție naturală și o recuperare duc la imunitate pe termen lung.

Acest tip de imunitate este umorală sau mediată de anticorpi. de tip și stă la baza succeselor în imunizarea populației umane. Organismele cauzatoare ale infecțiilor cronice nu răspund la vaccinuri. Virusul SIDA provoacă o boală cronică în care infecția persistă în ciuda unui răspuns puternic de anticorpi la virus (cel puțin inițial. HIV poate ocoli răspunsul umoral la infecție atacând și ucigând celulele T CD4). Aceste celule T, cunoscute și sub denumirea de celule T - [helper] , reglează în creștere răspunsul imunitar. sunt esențiale pentru prevenirea și tratamentul infecției cu HlV Pentru a fi eficient, un vaccin împotriva HIV trebuie să provoace un răspuns imun celular adecvat, în plus față de un răspuns umoral. Cu alte cuvinte, vaccinul trebuie să aibă potențialul de a acționa asupra ambelor ramuri ale sistemului imunitar.

Lucrările inițiale privind dezvoltarea vaccinului s-au concentrat pe - variante izo-tipice ale glicoproteinei gpl20 ale anvelopei HIV obținute prin tehnici ADN recombinant. Această țintă a fost aleasă din cauza preocupărilor legate de siguranța vaccinurilor vii/atenuate. Glicoproteina gp!20 este o proteină de înveliș și, dacă se acordă mare grijă, se poate obține un vaccin fără virus. Mai mult, glicoproteina gpl20 este ținta principală pentru neutralizarea anticorpilor asociați cu etapa Erst (atașament) în infecția cu HIV. [77] Vaccinurile timpurii au fost atât de ineficiente încât National Institutes of Health au suspendat planurile pentru studii clinice masive la indivizi cu risc ridicat. [78] Există o serie de motive pentru care vaccinul a eșuat. [76] Există mai multe subtipuri de virus în întreaga lume; virusul se poate infixa prin intermediul formelor atât libere, cât și asociate cu celule; virusul a demonstrat propriul său imunosupresor, imunopatologic. și proprietăți de îmbunătățire a infecției ale unei părți a glicoproteinei învelișului; iar vaccinurile nu au txt' capabil să stimuleze și să mențină niveluri suficient de ridicate de imm? pentru a fi eficient.

Eșecul primei generații de vaccinuri SIDA lx la o reexaminare a întregului efort de vaccinare SIDA. [76] As. ghid pentru eforturile de cercetare, au fost dezvoltate o serie de criterii pentru un „vaccin ideal împotriva SIDA. SIDA vs cine „ideal" ar trebui *(a)* să fie sigur, *(b)* să provoace un răspuns imun protector la o proporție mare de indivizi vaccinați, P să stimuleze atât ramurile celulare, cât și umorale ale imunului.

sistem. *Id)* protejează componentele împotriva tuturor subtipurilor majore de HIV . *Ie)* induce o protecție de lungă durată, *(f)* induce imunitatea locală atât în mucoasa genitală, cât și în cea rectală și (gj fi practic pentru livrare și administrare la nivel mondial. Nu se știe încă cât de bine vor îndeplini criteriile de mai sus vaccinurile SIDA de a doua generație sau când s-ar putea primi aprobarea pentru utilizare pe scară largă la om.

O nouă eră în tratamentul SIDA și ARC a fost inaugurată odată cu apariția unor inhibitori potenți, utili din punct de vedere clinic, ai HIV. Pentru prima dată în istoria SIDA rata mortalității s-a inversat. Există mai multe clase diferite de medicamente care pot fi utilizate pentru a trata infecția cu HIV. Aceștia sunt inhibitorii nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT), inhibitorii nonnucleozidici ai revers transcriptazei (NNRTI). inhibitorii de protează HIV (PIs), inhibitorii de intrare a HIV și inhibitorii de integrază HIV (IN). În prezent, cel puțin 14 agenți antiretrovirali aparținând la trei clase distincte iNRTIs. INNRT. Pls) au fost autorizați pentru utilizare la pacienți din Statele Unite. Toți acești agenți sunt limitați de dezvoltarea rapidă a rezistenței și a rezistenței încrucișate, astfel încât în mod obișnuit sunt utilizate trei medicamente în același timp, fiecare acționând într-un punct diferit în replicarea HIV. Aceste medicamente pot produce reduceri dramatice ale încărcăturii virale, dar în cele din urmă, pe măsură ce se dezvoltă rezistența, virusul se readuce.

Inhibitori de revers transcriptază Honnucleoslde (INNTI)

Transcriptaza inversă HIV-1 clonată facilitează studiul efectelor unui nou compus asupra cineticii enzimei . Analiza aleatorie a inventarelor chimice de către industria farmaceutică a condus la descoperirea mai multor INNRT ale enzimei. Acești inhibitori reprezintă mai multe clase distincte structural. INNRT-urile au o serie de proprietăți biochimice și farmacologice comune. [7] ' [1, **u■ [81] Spre deosebire de antimetaboliții nucleozidici, INNRT-urile nu necesită bioactivare de către kinaze pentru a produce esteri de fosfat. Ei nu sunt încorporați în lanțul de ADN în creștere. În schimb, se leagă la un situs alosteric care este diferit de substratul (nucleozid trifosfat)-substratul (nucleozidic trifosfat)-se poate combina fie cu site-ul de legare a transcriptazei libere a inhibitorului invers. enzima, interferând cu acțiunea ambelor, distorsionează enzima, astfel încât acesta nu poate avea un complex de enzimă-substrat la viteza sa normală, odată format, complexul nu se descompune la viteza normală, pentru a produce produse prin creșterea concentrației de substrat nu inversează aceste efecte.

INNRT-urile sunt extrem de puternice în testele de cultură celulară in vitro și inhibă HIV-1 la concentrații nanomolare.

i INNRT-urile inhibă selectiv transcriptaza inversă; ei nu tritează transcriptazele inverse ale altor retrovirusuri, în-

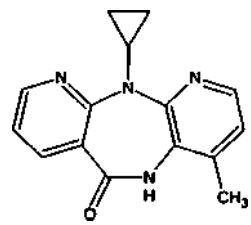
[1] diding HIV-2 și virusul imunodeficienței simiane (SIV). INNRT-urile iV au indici terapeutici înalți (spre deosebire de nucleozidele TV) și nu inhibă poli-Tinsele ADN de mamifere. Este de așteptat ca INRT-urile și INNRT-urile să prezinte un efect important asupra HIV. deoarece interacționează cu diferite [1] rwlunisme asupra enzimei. Problema principală cu INNRT este apariția rapidă a rezistenței în rândul HIV ■W Rezistența se datorează mutațiilor punctiforme ale genei.

codificarea enzimei. Rezistența încrucișată între INNRT diferite din punct de vedere structural este mai frecventă decât între INNRT și INRT. În viitor, utilizarea clinică a INNRT va folosi combinații cu nucleozidele pentru a reduce toxicitatea acestora din urmă, pentru a profita de efectele aditive sau sinergice și pentru a reduce apariția rezistenței virale . [75,8,1] Compusul triciclic nevirapină (Viramune)." [2] derivatul bis(heteroacil)piperazină (BHAP) delaviradină (Rescriptor)" și efavirenz* [4] au fost aprobate pentru utilizare în combinație cu INRT, cum ar fi AZT, pentru tratamentul infecției cu HIV. Numeroase altele, inclusiv derivatul de chinoxalină GW420867X." [4] analogul de tetrahidroimidazobenzodiazpinonă (TIBO) R-82913. [8] ' și calanolida-A* [1] sunt în studii clinice.

Nevirapină. Nevirapina (Viramune) [82] este absorbită în proporție de peste 90% pe cale orală și este distribuită pe scară largă în tot organismul. Se distribuie bine în laptele matern și traversează placenta. Concentrațiile transplacentare sunt de aproximativ 50% cele ale serului. Medicamentul este transformat pe scară largă de către citocromul P-450 în metaboliți hidroxilați inactivi; poate suferi reciclare enterohepatică. Timpul de înjumătățire scade de la 45 la 23 de ore pe o perioadă de 2 până la 4 săptămâni din cauza autoinducției. Eliminarea are loc prin rinichi, cu mai puțin de 3% din compusul părinte excretat prin urină. [82] Formele de dozare sunt furnizate sub formă de suspensie orală de 50 mg/5 ml și comprimat de 200 mg.

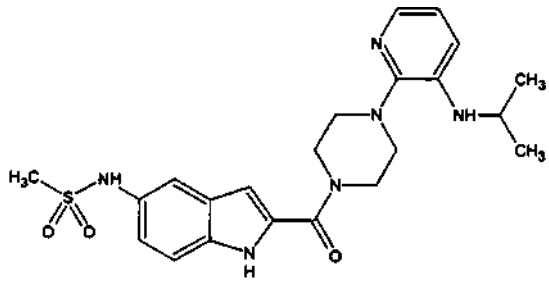
Deiavirdină. Delavirdina (Rescriptor) [85] trebuie utilizată cu cel puțin doi agenți antiretrovirali suplimentari pentru a trata infecțiile HI V I. Absorbția orală a delavirdinei este rapidă, iar concentrațiile plasmatice maxime se dezvoltă în 1 oră. Metabolismul extins are loc la nivelul ficatului de către izoenzima 3A (CYP 3A) a citocromului P-450 (CYP) sau, eventual, CYP 2D6. Biodisponibilitatea este de 85%. Spre deosebire de nevirapină, care este de 48%. legată de proteine, delavirdina este legată de proteine în proporție de peste 98%. Timpul de înjumătățire este de 2 până la II ore, iar eliminarea este de 44% în fecale. 51% în urină și mai puțin de 5% nemodificat în urină. Delavirdina își induce propriul metabolism. [83] Formele de dozare orală sunt furnizate sub formă de capsulă de 200 mg și tabletă de 100 mg.

Efavirenz. Efavirenz (Sustiva) [84] este, de asemenea, obligatoriu pentru utilizare cu cel puțin alți doi agenți antiretrovirali. Compusul este legat de



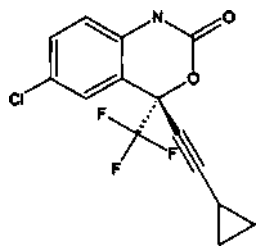
Nevirapine

proteine în proporție de peste 99%, iar concentrațiile de LCR depășesc fracția liberă din ser. Metabolismul are loc în ficat. Timpul de înjumătățire al unei doze unice de efavirenz este de 52 până la 76 de ore și de 40 până la 55 de ore după doze multiple (medicamentul își induce propriul metabolism). Concentrația maximă este atinsă



Delavirdine

în 3 până la 8 ore. Eliminarea este de 14 până la 34% în urină (sub formă de metabo lite) şi de 16 până la 41% în fecale (în primul rând sub formă de efavirenz).“ [4] Forma de dozare orală este furnizată sub formă de capsulă.



Inhibitori de protează HIV

O ţintă biochimică unică în ciclul de replicare HIV-1 a fost dezvăluită atunci când proteaza HIV a fost donată şi presată* [K 87] în *Escherichia coli.* Proteaza HIV este o enzimă care scindează propeptidele gag-pro pentru a produce enzime active care funcţionează în maturarea şi propagarea noului virus. Proteaza activă catalitic este un dimer simetric din două subunităţi identice de 99 de aminoacizi, fiecare contribuind cu triada Asp-Thr-Gly la situsul activ. [86,87] Homodimerul este spre deosebire de aspartil proteazele monomerice (renină, pepsină, catep sin D), care au, de asemenea, diferite specificităţi de substrat. Proiectele unor inhibitori [86,87] pentru proteaza HIV-1 exploatează simetria C2 $_a$ enzimei. Proteaza HIV-1 are specificitate de situs activ pentru triada Tyr-Phe-Pro în unitatea Ser-(Thr)-Xaa-Xaa-Tyr-Phc-Pn>. unde Xaa este un aminoacid arbitrar.

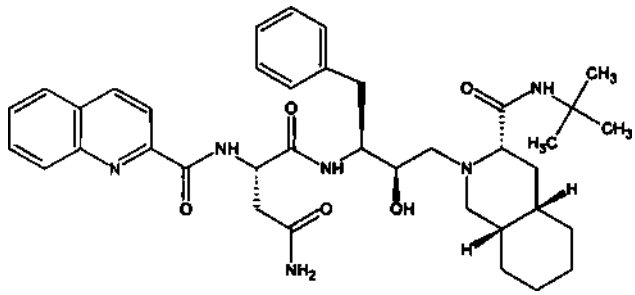
Inhibitorii de protează HIV sunt proiectaţi să mimeze starea de tranziţie a hidrolizei la locul activ; aceşti compuşi se numesc *inhibitori analogi.* Hidroliza unei legături peptidice are loc printr-o stare de tranziţie care este hibridizată sp [3] şi, prin urmare, tetraedrică. Inhibitorii analogi posedă un centru hibridizat sp' preexistent care va fi atras în situsul activ (se speră cu afinitate mare) dar nu va fi scindabil de către enzimă. Acest principiu a fost folosit pentru a pregăti sute de inhibitori potenţial utili ai stării de tranziţie . [86, 87] Din păcate, foarte puţini dintre aceştia sunt probabil candidaţi de succes clinic pentru tratamentul infecţiei cu HIV . Deoarece inhibitorii de protează HIV au ca scop oprirea replicării virusului la etapa de maturare pentru a preveni

răspândirea infecţiei celulare, acestea ar trebui să aibă o bună biodisponibilitate orală şi o durată de acţiune relativ lungă. Un timp de înjumătăţire lung este, de asemenea, de dorit din cauza dezvoltării cunoscute a rezistenţei HIV sub presiune antivirală selectivă . [74, 75] Rezistenţa se dezvoltă prin mutaţii punctuale.

Majoritatea inhibitorilor de protează timpurii au greutate moleculară mare. structuri dipeptidice sau tripeptidice, în general cu solubilitate scăzută în apă. Biodisponibilitatea acestor compuşi este scăzută. iar timpul de înjumătăţire al eliminării este foarte scurt din cauza hidrolizei sau a metabolismului hepatic. [88] Strategic [1] care vizează creşterea solubilităţii în apă şi a stabilităţii metabolice au condus la dezvoltarea mai multor candidaţi clinici foarte promiţători. Saquinavir (Invirase). [8] 'indinavir (Crixi- van). [8] '' ritonavir (Norvir).' [11] nclfinavir (Viracept).' [1] şi amprenavir (Agencrase) [92] au fost aprobate pentru tratamentul pacienţilor infectaţi cu HIV. O serie de altele sunt în studii clinice.

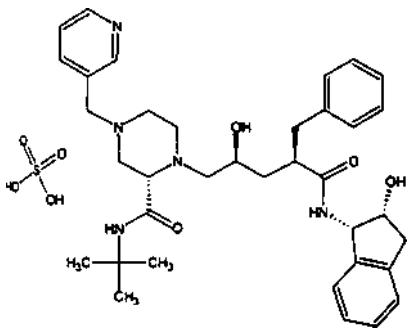
Există o precauţie importantă pentru utilizarea inhibitorilor de protează . Ca o clasă, ele provoacă dislipidemie, care include colesterol şi trigliceride crescute şi o redistribuire a grăsimii corporale la nivel central pentru a provoca „pancheta protează”. cocoaşă de bivol, atrofie facială şi mărirea sânilor. Aceşti agenţi provoacă şi hiperglicemie.

Saquinavir. Saquinavir (Invirase) [89] este bine tolerat după administrare orală. Absorbţia saquinavirului este slabă, dar creşte cu o masă grasă. Medicamentul nu se distribuie în LCR. şi se leagă în proporţie de aproximativ 98% de proteinele plasmatice. Saquinavirul este metabolizat pe scară largă prin efectul de primă trecere. Biodisponibilitatea este de 4% pentru o capsulă de iepure şi de 12 până la 15% pentru o capsulă moale. Nivelurile antigenului saquinavir IOWHS p24 la pacienţii infectaţi cu HIV, creşte numărul de CN' şi exercită un efect antiviral sinergic atunci când este combinat cu inhibitori de revers transcriptază, cum ar fi AZT şi ddC. [93-95] Deşi rezistenţa HIV-1 la saquinavir şi alţi inhibitori de protează HIV apare in vivo, se crede că este mai puţin strictă şi mai puţin frecventă decât rezistenţa la inhibitorii reverv transcriptazei. [96] Cu toate acestea, rezistenţa încrucişată între diferiţi inhibitori de protează HIV pare a fi comună şi aditivă, [97] sugerând că utilizarea combinaţiilor de inhibitori din această clasă nu ar constitui o prescripţie raţională . Medicamentul trebuie utilizat în combinaţie cu cel puţin alte două medicamente antiretrovirale pentru a minimiza rezistenţa. Formele de dozare sunt Invirase (capsula tare) şi capsula Fortovasctwf').



Saquinavir

Indinavir. Atunci când este administrat cu o dietă bogată în grăsimi, indi - navir (Crixivan)"'*' atinge o concentrație seric maximă de *II^c* din doza administrată. Medicamentul se leagă în plasmă. Este metabolizat pe larg de CYP 3A4 și au fost identificați șapte metaboliți . timpul de înjumătățire al eliminării este de 1,8 ore, iar produsele de eliminare sunt detectabile în fecale și urină. Formele de dozare disponibile sunt de 200, 333 și 400 mg.

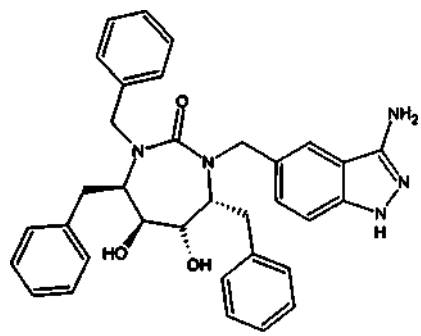


Indinavir

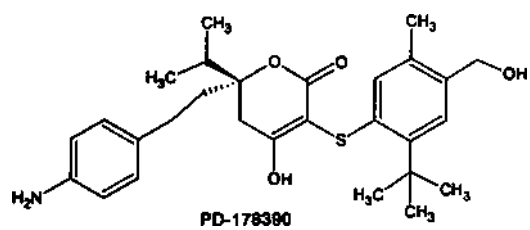
iitonavir, Amprenavir și Nelfinavir. Ritonavir iNorvirl," amprenavir (Agenerase)" și nelfinavir (Viraicpn"" (vezi structurile de la pagina 386) au proprietăți similare și avertismente. Toate provoacă dislipidemie și o mulțime de interacțiuni medicamentoase, în principal pentru că inhibă OP 3A4. Acești agenți antiretrovirali trebuie să fie utilizați întotdeauna în mod corespunzător cu protecția, cel puțin antiretrovirale. o parte importantă a terapiei HIV.

O serie de inhibitori nepeptidici ai proteazei HIV s-au dezvoltat ca urmare a două abordări foarte diferite, de exemplu, simetria Cj a situsului activ al en-jmei a fost exploatată în designul bazat pe structură a sim- ; Derivat de uree ciclică Mne DMP-323. [1] " [1] Acest inhibitor a avut activitate puternică împotriva proteazei in vitro, activitate excelentă nii-HIV în cultura celulară și biodisponibilitate promițătoare la animalele experimentale. În studiile clinice de fază I, biodisponibilitatea DMP-323 a fost slabă și foarte capabilă, posibil din cauza solubilității sale scăzute în apă și a

fracțiune mare a metabolismului hepatic. Sinteza ulterioară a derivaților nesimetrici DMP-85O [101] (mai jos) și DMP- 851 ' [6] a produs o potență antivirală in vitro comparabilă cu cea a PIs deja aprobate. Aceștia au fost selectați ca candidați clinici pe baza farmacocineticii lor favorabile la câini. Într-o a doua abordare, screening-ul aleatoriu a inventarelor chimice a produs inhibitorul pe bază de 5,6-dehidropiran-2-onc [102] PD-178390 (mai jos). Acest compus, pe lângă faptul că are o potență bună împotriva proteazei HIV și o bună activitate anti-HTV în cultura celulară, prezintă o biodisponibilitate ridicată la animalele de experiment. PD-178390 pare să nu împărtășească profilul de rezistență al celorlalți PIs și nu a apărut niciun virus rezistent la compus, chiar și în timpul selecției prelungite in vitro.

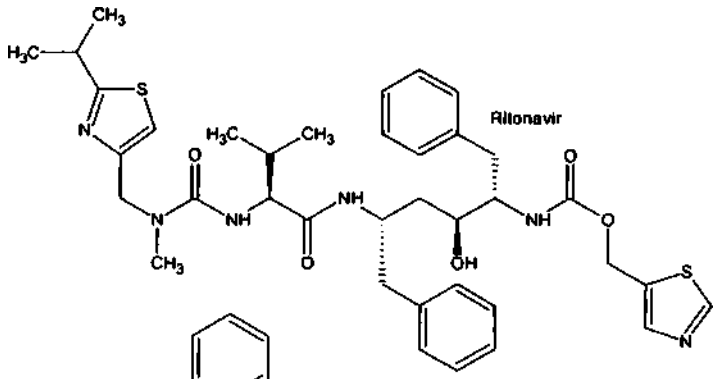


DMP-850

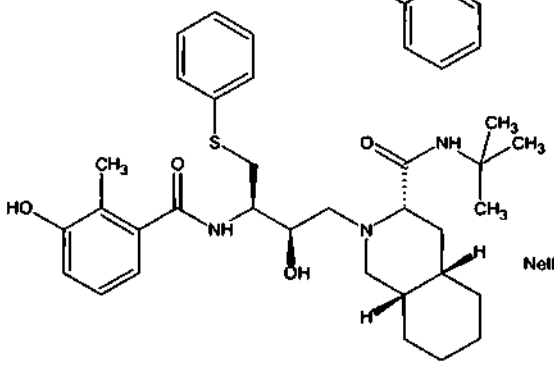


PD-178390

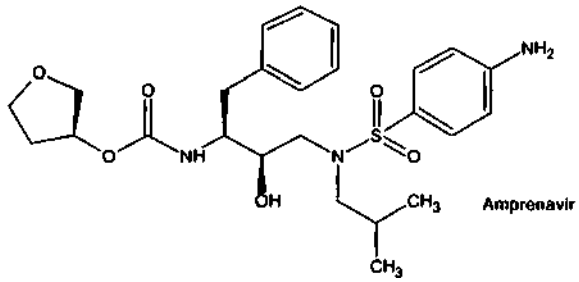
Dipeptidele PIs care conțin acid 2-hidroxi-3-amino-4-arilbutanoic în schelele lor au prezentat rezultate preclinice promițătoare. JE-2147 [103] (mai jos), conținând alofenilnorslatină



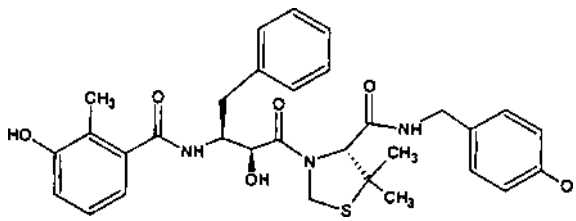
Ritonavir



Nelfinavir



Amprenavir



JE-2147

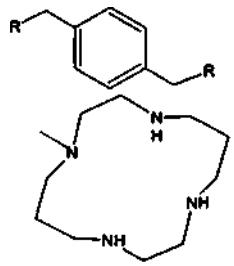
porțiune, a prezentat activitate anti-HIV puternică in vitro. JE-2147 pare să-și păstreze pe deplin susceptibilitatea față de o varietate de tulpini de HIV rezistente la multiple PIs aprobate și prezintă o bună biodisponibilitate orală și un profil farmacocinetic bun la două specii de animale. De asemenea, apariția rezistenței a fost întârziată considerabil cu JE-2147.

Inhibitori de intrare HIV

Intrarea HIV într-o celulă este un proces complex care implică mai multe interacțiuni specifice proteinelor membranare. Inițial, glicoproteina virală gp!20 mediază atașarea virusului prin legarea acestuia la cel puțin doi receptori membranari gazdă. CD4' și corceptorul de chemokine. Această interacțiune bivalentă duce la o schimbare conformațională a proteinei de fuziune virală gp4l. Proteina gp4l acționează ca ancora pentru gp 120 în virus. Odată cu schimbarea conformațională, învelișul viral fuziona cu membrana celulei gazdă. Pe lângă interacțiunea receptorului gpl20-chemokină, activitatea de fuziune a gp4l este în prezent explorată ca o țintă nouă pentru terapia antiretrovială. Cel puțin un agent din fiecare clasă este în testare clinică.

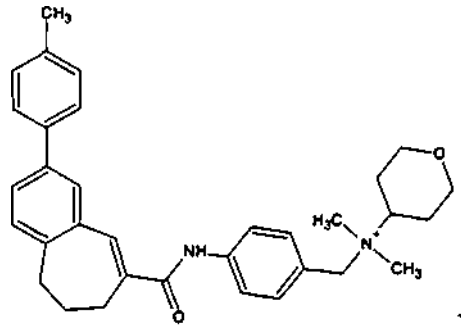
Lianți pentru receptorii de chemokine

Majoritatea izolatelor HIV-1 se bazează pe coreceptorul CCR5 pentru tulpinile IR5 de intrare). În stadiile ulterioare ale bolii, totuși, mai multe variante patogene de selecție ale virusului apar la aproximativ 40% dintre indivizi, care folosesc coreceptorul CXCR4 în plus față de CCR5 (tulpinile R5X4) sau doar receptorul CXCR4 (tulpinile X4). Compusul biciclam AMD-3100 [1 '* 4] a fost primul compus identificat ca un inhibitor specific CXCR4 care interferează cu replicarea virusurilor X4, dar nu R5. Compusul se află în prezent în evaluări clinice de fază II. Il este utilizat ca agent injectabil din cauza biosilibilității sale limitate.



AMD-3100

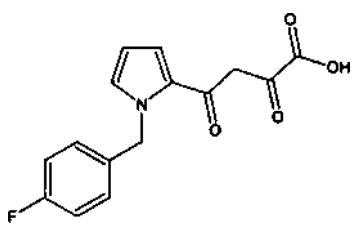
Mai multe peptide încărcate pozitiv*) la 14-mer au fost descrise ca fiind capabile să blocheze coreceptorul CXCR4. O moleculă mică. TAK-779."' [5] prezintă legare de mare afinitate la coreceptorul CCR5, blocând în mod specific izolatele R5.

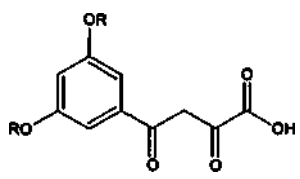


TAK

Inhibitori dezactivați activitatea de fuziune gp41

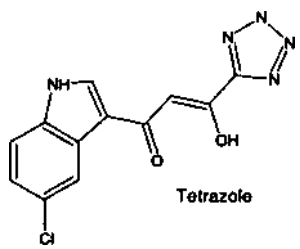
Fuziunea învelișului viral HIV-1 cu membrana plasmatică a gazdei este mediată de gp4l. o subunitate transmembranară a complexului subunității glicoproteice HIV-1. Pentafuside" [1] " (T-20) este o peptidă 36-mer care este derivată din C-lermi-





R=benz

Dlketo



Tetrazole

nul abrogarea gp4l. Pentafuzidul pare să inhibe formarea conformației competente de fuziune a gp4l prin interferarea cu interacțiunea dintre repetarea sa C- și N-terminală. Pentafuzida este un inhibitor puternic al izolatelor clinice de HIV-1 și se află în prezent în studii clinice de fază II.

Inhibitori de integrază (IN).

Au fost identificate două tipuri strâns legate de molecule mici care blochează transferul catenei catalizat de integraza recombinantă. Ambele tipuri prezintă activitate antivirală in vitro. Diketoacizii" [7] (mai sus) inhibă transferul catenei catalizat de integraza recombinantă cu o IC^I mai mică de 0,1 gM. Mutații care conferă rezistență la dicetoacizii cartografiați în apropierea reziduurilor conservate din enzima IN. Această constatare - demonstrează că compușii au o acțiune foarte specifică a mecanismului legat de raze X. derivatul razole" [m] (mai sus) a arătat că inhibitorul a fost centrat în situsul activ al IN în apropierea reziduurilor catalitice acide.

Confirmare

Porțiuni din acest text au fost preluate din capitolul Dr. Arnold Martin din a zecea ediție a acestei cărți.

REFERINȚE

1. Condit. R. C.; Principii de urologie. În Knipc. DM. și Howie). P. M. (eds.). I'untktmcnlal Virologie. al 4-lea cd. New York. Lippincott Williams & Wilkins. 2001. p. 19.
2. Hamson. S. C.: Principiile structurii virale. În Knipe. I). M.. și Howley. P. M. (eds.). Virologie fundamentală. al 4-lea cd. New York. Pincott de buze Williams & Wilkins. 2001. p. 53.
3. Wagner. E. K-. și Hewlett. MJ (edsj: Basic Virology. Malden. MA, Blackwell Science. 1999. p. 12.
4. Wagner. EK. și Hewlett. MJ (anghilă.): Virologie de bază. Malden. MA. Știința Blackwell. 1999. p. 61.
5. Beale. JM. Jr.. Imunobiologice. În bloc. JH. și Beule. JM. Jr (eds.). Manualul lui Wilson și Gisvold de chimie organică, medicinală și farmaceutică. a 11-a ed. Baltimore. Lippincott Wil liams & Wilkins. 2004. p. 10.
6. Freshney, R. I.; Cultura celulelor animale, ed. a 3-a. New York, Wiley* Liss. 1994.
7. Tineri. JAT: Intrarea virusului și îndepărtarea acoperirii. În Knipe. DM. și Howley, P. M. (eds.). Virologie fundamentală. a 4-a ed. New York, Lip Pincott Williams & Wilkins. 2001. p. X7.
8. Vânător. E.: Asamblarea virusului. În Knipe. DM și Howley. PM (ed.). Virologie fundamentală. a 4-a ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins. 2001, p. 171.
9. (~amb. RA și Choppin. R. W.: Annu. Rev. Biochcm. 52:467. 19X3.
10. Cann. AJ: Principiile Virologiei Moleculare. a 3-a ed. New York. Presa Academică. 2001. p. 114.
11. Tyler. K. Eu... și Nathanson. N.: Patogenia infecțiilor virale. În Knipc. D. M.. și Howley. P. M. (eds.). Virologie fundamentală, ed. a IV-a. New York. Lippincott Williams & Wilkins. 2001. p. 214-220.
12. Dimitrov. R. S.: Cell 91:721. 1997.
13. Dingwcll. K. S.. Brunetti. C. R.. Hendricks. R. L.. și colab.: J. Virol. 6X: 834. 1994.
14. Haywood. A. M.: J. Virol. 68:1. 1994.
15. Norkin. L C.: Clin. Microbiol. Apoc. 8:298-315. 1995.
lb. Chcsebro. B.. Buller. R.. Ponis. J. și colab.: J. Virol. 64:215. 1990.
17. Clapham. P. R.. Blanc. D.. și Weiss. RA: Virology 181:703, 1991.
18. Harrington. R. 11 și Geballe. A. P.: J. Virol. 67:5939. 1993.
19. Haywood, A. M.: J Virol. 68:1. 1994.
20. Tineri. JAT; Intrarea și anularea virusului. În Knipc. D. M.. și Howley. P. M. (eds.). Virologie fundamentală. al 4-lea cd. New York. Pincott de buze Williams & Wilkins. 2001. p. 96
21. Wagner. EK. și Hewlett. M. J. (eds.): Basic Virology Malden. MA, Blackwell Science. 1999, p. 257
22. Mitsuya. H.. și Broder. S.: Proc. Natl. Acad. Sei. U. SA 83:1911. 1986.
23. Johnson, MA, și colab.: J. Biol Chern. 263:1534. 1988.
24. Kohl, N. E.. el al.: Proc Natl. Acad. Sei. U. SA 85:4686. 1988
25. Hay, AJ: Semin. Virol. 3:21. 1992.
26. Hayden. F. G.. Belsehe. R. B.. Trifoi. RD, și colab.: N. Engl. J. Md 321:1696, 1989.
2. 7. Douglas, RG: N. Engl. J. Med. 322:443, 1990.
28. Cnpparelli. E. V.. Stevens. R. C. și Chow. M. S.- Clin. Phannacel Ther. 43:536. 1988.
29. Baron. S., ct al.: Introducere în sistemul de interferon. În Baron. 5. Dianzani. F.. Stanton. G. el al. (eds.). Interferon: principii și aplicații în Mali. Galveston. Universitatea din Texas. Filiala Medicală din Texas. 1992. p. 1-15.
30. senatorul G. C.. și Ransoholf. R. M.: Adv. Virus Res. 42:57, 1993.
31. Bocet. V: proteaze HIV. În Baron. S„ Dianzani. F.. Stanton. G . ct .11. (eds.). Interferon: Principles and Medical Applications. GalvesiM University of Texas. Texas Medical Branch. 1992. pp. 417-425.
32. PrusoftT. WH: Idoxundine sau cum a început totul. În DcClerq. E (ed.: Clinical Use of Antiviral Drugs. Norwell. MA. Martinus Nijhdl 1988. pp. 15-24.
3 3. Birch, et al.: J. Infect Dis. 166:108. 1992.
34. Pavin-Langston, II. el al.: Adenozin Arabinoside: An Antiviral Agent. New York. Raven Press. 1975.
35. Schaeffer. H. J., ct al.: Nature 272:583, 1978.
36. Weller. S.. el al.: Clin. Pharmacol. Acolo. 54:595, 1993.
37. Sullivan. V.. ct a).: Natura 358:162. 1992.
38. Clair. M. H., ct al.: Amimicrob. Agenti Chcmothcr. 25:191, 1984
39. Faults. D. și Heel. R. C.: Drugs 39:597, 1990.
40. Vere Hodge. RA: Chern antiviral. Chcmmama. 4:67. 1993.
41. Earnshaw. DL. et al.: Antimicrub. Agenti Chcmothcr. 36:274*. 1992.
42. Alrabiah. FA și Sachs. S. L: Dnigs 52:17. 1996.
4. 3. Xiong, X., și colab.: Biochem. Pharmacol. 51:1563. 1996.
44. Chrisp. P.. și Chcssold. S. P.: Drugs 4|:IW, 1991.
45. Crumpacker. C. S.: Am. J. Med. 92 (Supliment 2A): 25. 1992.
46. Jacobson. MA și colab.; J. Clin. Endocrinol. Mclab. 72:1130.1991
47. Lin.TS. și Prusciff. WH J. Med. Chcm. 21:109. 1978.
4. 8. Mitsuya. H. și colab.: PUK. Nall. Acad. Sei. U. SA 82:7096. 1985
49. Yarchoan. R.. ct al.: lancet 1:575. 1986.
50. Furman. PA, ct ul.: Proc. Natl. Acad. Sei. U. SA 873:8333. 19» 51. St.Clair. MH.et a).: Anlimicrob. Agentii Chcmama. 31:1972.19.<?
5 2. Richman. D. D.. ct al.: J. Infect. Dis. 164:1075. I99L
5 3. Johnson, MA și Fridlnnd. A.: Mol. Pharmacol. 36:291, 1989 54. McLaren. C.. et al.: Antiviral Chern. Chcmothcr. 2:321. 1991.
5 5. Johnson. V. /V cl al.: J. infect. Dis. 164:646. 1991.
56. Knupp. CA, și colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 49:523. 1991.
57. Yarchoan. R. și colab.: N. Engl. J. Med. 321:726. 1989.
58. Chen, C.. Vazquez-Padua. M.. și Cheng. Y.: Mol. Pharmacol. 3* 625, 199)
59. Broder. S.: Am. J. Med. 88(SuppL 5B):25. 1990.
60. Ho, H. T. și Hitchcock. M. J. M.: Antimicroh. Agenti Gienwho 33:844, 1989.
61. Huang, P.. Farquhar, D.. și Plunkclt. W.: J. Biol. Chcm. 267281* 1992.
62. Browne. M. J. și colab.: J. Infccl. Dis. 167:21. 1993.
63. Van Leeuwen. R. și colab.. J. Infect. Dis. 171:1166. 1995.
64. Pluda. J. M.. et a).: J. Infect. Dis. 171:1438. 1995.
65. Coates. JAV.et nl.: Anlimicrob. Agenti Chcmothcr. 36:202. IW
66. Skalski. V.. ci al.: J. Biol. Chern. 268:23234, 1993.
67. Cămară. BA, el a).: Science 269:6%. 1995.
68. Sidwell. RW.et al.: Science 177:705. 1972.
69. Rubins. R. K: Chern. ing. Știri 27 ianuarie:2X, 1986.
70. Cocoș. R. C. ct al.: Science 220:865. 198,3.
71. Barrc-Sinoussi. F., și colab.: Science 2 20:86X, 1983.
7 2. Hoschinc. W. A.: FASEB J. 5:2349, 1991.
73. Yarchoan. R.. Milsuva. H.. și frate. S.: Trends PhamiacU 5. I4::I96. 1993. '
74. DeCleq. E.: J. Med. Chern. 38:2491. 1995.
75. Richman, D. D.: Ahnu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:149, IW
76. Cease, K. B.. și Berzohky. JA: Ann. Rex. Imunol. I2Æ [1] 1994.
77. Lasky. LA, CTAL : Science 23:209,

Cohen. J.. Science 264:1839. 1994
Koff, WC: Science 266:1335. 1994.
Spence. RA, colab.: Science 267:988. 1995.
Vacca. JP. şi colab.: Proc. Nall. Acad. Sei. SUA 91:4096. 1994.
Mcrlu/zi. UT. vi al.: Science 250:1411. 1990.
Roma). D. I-.: Future Drugs 19:7. 1994.
Pedersen, O.. şi Pedersen. L: Chim antiviral. Chemoihcr. 10:2 1999.
Pioloux. G.. ct al.: Lancet 338:140. 1991.
Wlodauer. R.. şi Erickson. JW: Ann. Rev. pr. Biochcm. 62:543,
Mâncare. Y.-K.. el al.: Nature 361:650. 1993.
Roberts. NA, el ul.: Science 248:358. 1990.
Kun.lt. E. şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 117:1181. 1995.
Kempf. DJ, ct al.: Proc. cui. Acad. Şase. SUA 92:2484. 1995.
NelHnavir. St. Louis. Combustibili şi comparaţii, 2000. p. 1431.
Kageyama. S.. ct al.: Antimicrob. Agentii Chcmama. 37:810. 1993.
93. Reich. S. H.. şi alţii: Proc. Nall. Acad. Şase. U. SA 92:3298. 199,5.
94. Johnson. VA, Merrill, D. P.« Chou. T.-C. şi Hirsch. M.S .: J. Infectat. Dis 166:1143. 1992.
95. Craig. JC. el al.: Client antiviral. Chemoihcr. 4:1 1993.
96. Craig. JC. cl ul.; Antiviral Chim. Chcmmama. 4:3 1993.
97. Condra. JH , şi colab.: Nature 374:569. 1995.
98. Wei. X.. cl al.: Nature 373:117. 1995.
99. Ho. D. D.. ct ul.: Nature 373:123. 1995.
100. Kageyama. S.. el al.: Anlimicnib. Agenti Chemollier. 37:810. 1993.
101. DcLucca. G.. ct al.: Pharny. Biotehnologia. 11:2 1998.
102. Prasad. J.. şi colab.: Bioorg. Med. Chim. 7:2775. 1999.
103. Yoshimura. K.. şi colab.: Prov. Nul. Acad. Sei. STATELE UNITE ALE AMERICII. 96:8675. 1999.
104. Hendrix. C.. et al.: a 6-a Conferinţă despre retrovirusuri şi infecţii oportuniste. Abslr. 610,
105. Baba, M.. şi colab.: Proc. Natl. Acad. Pe. U. SA 96:5698. 1999.
106. Wild, C.. şi colab.: Proc. Natl. Acad. Şase. U. SA 91:9770. 1994.
107. Hazuda. D . şi colab.: Science 287:646. 2000.
108. Goldgur. Y. el ul.: Proc. Natl. Acad. Şase. U. S. A. 96:13040, 1999.

CHAPTER 12

Agenți antineoplazici

WILLIAM A. REMERS

Chimioterapia bolilor neoplazice a devenit din ce în ce mai importantă în ultimii ani. Un indiciu al acestei importanțe este înființarea unei specialități medicale în oncologie, în care medicul practică diverse protocoale de - terapie adjuvantă. Majoritatea pacienților cu cancer primesc acum o anumită formă de chimioterapie, chiar dacă este doar paliativă în multe cazuri. Toxicitatea relativ ridicată a majorității medicamentelor anticancer a favorizat dezvoltarea unor medicamente suplimentare care pot atenua aceste efecte toxice sau pot stimula regenerarea celulelor normale epuizate.

Termenii *cancer* și *boală neoplazică cuprind* de fapt peste 100 de tumori diferite, fiecare având propriile caracteristici unice. Medicamentele active împotriva cancerului unui țesut sunt adesea ineficiente împotriva cancerelor altor țesuturi. Chiar și cancerele de același tip aparent răspund pe scară largă la un anumit protocol terapeutic. În consecință, a fost dificil să se facă progrese pe un front larg al bolilor neoplazice.

Chimioterapia pentru cancer nu a primit nicio descoperire spectaculoasă de genul pe care descoperirea penicilinei a oferit-o chimioterapiei antibacteriene. S-au înregistrat totuși progrese substanțiale în multe aspecte ale cercetării cancerului. În special, o înțelegere sporită a biologiei tumorii a condus la elucidarea mecanismelor de acțiune pentru agenții antineoplastici. De asemenea, a oferit o bază pentru proiectarea mai rațională a noilor agenți. Progresele recente în tehnicile clinice , inclusiv studiile mari în cooperare, permit o evaluare mai rapidă și mai fiabilă a noilor medicamente. Combinația acestor avantaje cu sistemele de screening preliminare îmbunătățite îmbunătățește apariția unor compuși mai noi și mai puternici.

În prezent, cel puțin 10 neoplasme diferite pot fi „vindecate" prin chimioterapie la majoritatea pacienților. *Cura* este definită aici ca o așteptare a longevității normale. Aceste neoplasme sunt leucemie acută la copii. Limfomul Burkitt, cinom coriocar la femei. sarcomul lui Ewing. boala Hodgkin, limfosarcom, micoză fungoide. rabdomiosarcom, retinoblastom la copii și carcinom testicular. [1] Din pacate. numai aceste neoplasme relativ rare sunt ușor vindecabile. Se fac progrese considerabile în tratarea - cancerului de sân prin terapia combinată cu medicamente. Pentru - carcinomul pancreasului, colonului, ficatului sau plămânului (cu excepția carcinomului cu celule mici), perspectivele sunt însă sumbre. Remisiile pe termen scurt sunt cele mai bune de așteptat pentru majoritatea pacienților cu aceste boli.

Există motive convingătoare pentru care cancerul este mai greu de vindecat decât infecțiile bacteriene. Una este că există diferențe calitative între celulele umane și cele bacteriene. De exemplu, celulele bacteriene au pereți celulari distincți, iar ribozomii lor diferă de cei ai celulelor umane. În schimb, diferențele dintre celulele umane normale și cele neoplazice sunt în mare parte quan

titativ. O altă diferență este că mecanismele imunitare și alte apărări ale gazdei sunt foarte importante în uciderea bacteriilor și a altor celule străine, în timp ce joacă un rol mai mic în uciderea celulelor canceroase. Cu toate acestea, celulele canceroase supraexprima anumite antigene, iar anticorpii produși prin tehnologia ADN recombinant exercită asupra lor un efect citotoxic selectiv. Diferențele cantitative ale proteinelor găsite în căile de semnalizare care controlează proliferarea celulară, diferențierea și inducerea morții celulare programate (apoptoză) oferă, de asemenea, obiective pentru medicamentele anticancer. [2] Deoarece celulele canceroase au depășit sistemul de supraveghere al organismului, agenții chimioterapeutici trebuie să omoare fiecare celulă malignă clonogenă, deoarece chiar și una poate restabili tumora. Acest tip de ucidere este - extrem de dificil de realizat deoarece agenții antineoplazici ucid celulele prin cinetică de ordinul întâi. Adică. ele ucid o fracțiune constantă de celule. Să presupunem că un pacient avea un trilion de celule leucemice. Această sumă ar provoca o debilitare gravă. Un medicament anticancr poate reduce această populație de 10.000 de ori. caz în care simptomele ar fi ameliorate iar pacientul ar fi într-o stare de remisie. După încetarea terapiei, totuși, restul de sute de milioane de celule leucemia ar putea crește cu ușurință până la numărul inițial. Mai mult, blana. ar fi prezentă o proporție mai mare de celule rezistente, ceea ce ar însemna că retratarea cu același agent ar obține un răspuns mai mic decât înainte. Din acest motiv, mai multe regimuri de medicamente sunt utilizate pentru a reduce drastic numărul de celule neoplazice. Protocoalele tipice pentru leucemia conțin patru medicamente anticanceroase diferite, de obicei cu moduri diferite de acțiune.

PROPRIETĂȚI CELULELE TUMORALE

Diferențele de bază dintre celulele canceroase și celulele normale sunt proliferarea necontrolată a celulelor, diferența celulară scăzută , capacitatea de a invada țesutul din jur și capacitatea de a stabili noi creșteri la locurile ectopice (metastaze). Contrar credinței populare, nu toate celulele tumorale proliferează rapid. Ratele de pro- liferație variază foarte mult în funcție de tipul de celulă. Astfel, limfoamele și mucoasa intestinală normală proliferează atât decât tumorile solide. Celulele de leucemie acută proliferează de fapt mai lent decât precursorii corespunzători din măduva osoasă normală.

Dezvoltarea și homeostazia în organismul multicelular. sunt controlate de procese de diviziune celulară, diferențiere și moarte. La adult, numărul de celule diferențiate în starea de echilibru este menținut printr-un echilibru între proliferarea celulară și moartea celulelor. Moartea celulară este un proces complex și reglat activ, cunoscut sub numele de *apoptoză.* Apoptoza este un proces definit de micșorare celulară, stropire a membranei și condensare nucleară. Diferă de necroză, moartea celulară indusă

prin leziuni celulare severe, care se caracterizează prin tumefiere și liză.

Procesul de apoptoză este o secvență complexă, dar atent sau chestrată de evenimente. Oamenii de știință nu sunt de acord cu privire la importanța relativă a unor factori precum deteriorarea mitocondrială, deși mulți cred că atunci când factorii de stres ating un nivel critic, potențialul membranei mitocondriale se modifică, iar mitocondriile se scurg sau se rup, ducând la propria lor distrugere . Acest lucru determină eliberarea factorilor care declanșează enzimele proteolitice numite caspaze. Alți cercetători cred că semnalele apoptolice primare activează direct caspazele, iar apoi caspazele atacă mitocondriile împreună cu alte organite celulare.

Cancerul poate fi considerat un eșec al celulelor de a suferi apoptoză. În celulele normale, senzorii de anomalii celulare duc la retragerea semnalelor de supraviețuire, ducând la moartea celulei. În schimb, celulele canceroase eludează nevoia de semnale de supraviețuire prin creșterea abundenței lor de proteine anti-apoptotice. Printre aceste proteine anti-apoptotice, membrii familiei Bcl-2, inclusiv BAX și BAK. au fost identificate cu inițierea sau progresia unei varietăți de tumori. Ele blochează eliberarea citocromului C și a factorului de activare a apoptozei din mitocondrii.

Celulele au, de asemenea, o varietate de proteine supresoare de tumori care răspund la deteriorarea ADN-ului prin oprirea diviziunii celulare sau prin inducerea apoptozei. O proteină studiată intensiv este p53. care se leagă de secvența reglatoare a genelor și inhibă transcripția acestora. Multe mutații produc p53 într-o formă pliată greșit, rezultând o conformație nepotrivită pentru legarea la secvențele de reglare. Se crede că dezvoltarea a jumătate din toate tipurile de cancer rezultă din plierea greșită a p53. Cercetările recente au produs compuși care restabilesc p53 la conformația sa activă.

Conceptul de ciclu celular se bazează pe experimente care utilizează radiografia l'HIthynudine și citometria în flux. Aceste experimente au arătat că sinteza ADN-ului, măsurată prin proporția de l'HJtimidină. are loc la un anumit pe- nod. cunoscută sub numele de *faza S,* în ciclul de viață al unei celule în diviziune. Perioadele dintre faza S și diviziunea celulară *(faza de mitoză wM)* sunt denumite Ci și G_i. Un model pictural circular iFig. I2-1) a fost derivat pentru progresia în sensul acelor de ceasornic a (i'll cycle. Durata fiecărei faze din ciclul celular variază considerabil cu tipul de celulă și în cadrul unei singure tumori. Duratele tipice sunt după cum urmează: S. lO până la 20 ore, 62, 2 w ll) ore și M. 0,5 până la l oră. G l este foarte variabilă ca rezultat al unei alte faze, Gn. în care celula nu este activă în diviziunea celulară. Majoritatea medicamentelor anticancer blochează biosinteza

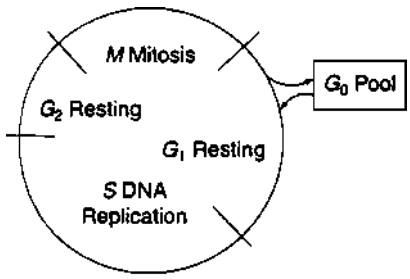


Figure 12–1 ■ The cell life cycle.

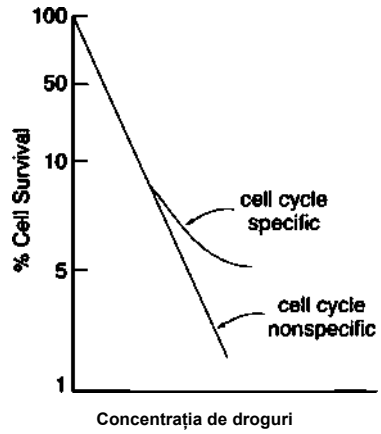


Figura 12-2 ■ Specificitatea ciclului celular.

sau transcrierea acizilor nucleici sau prevenirea diviziunii celulare prin interferarea cu fusurile mitotice. Celulele din fazele de sinteză sau mitoză ADN sunt foarte susceptibile la acești agenți. În schimb, celulele în stare de repaus sunt rezistente la mulți agenți. Tumorile cu creștere lentă au în mod caracteristic multe celule în stare de repaus. [3]

Agenții antitumorali sunt clasificați pe baza efectelor lor asupra supraviețuirii celulelor în funcție de doză. Pentru multe medicamente, inclusiv agenții de alchilare, supraviețuirea celulară este exponențial legată de doză, iar un grafic al supraviețuirii celulelor log față de concentrația medicamentului (Fig. 12-2) oferă o linie dreaptă. Aceste medicamente își exercită citotoxicitatea indiferent de faza ciclului celular și sunt denumite non-specifice fazei ciclului celular. Alte medicamente, inclusiv antimetaboliții și inhibitorii mitotici, care acționează într-o fază a ciclului celular (specific fazei ciclului celular), prezintă un platou după o regiune exponențială inițială cu doză mică.

Proporția celulelor marcate în țesut după un interval specificat (de obicei, 1 oră) după injectarea de pHJtimidină sau 5-bromodeoxiuridină este cunoscută ca *indice de marcare* (LI). Comparația LI cu proporția de celule în proliferare în sinteza ADN-ului oferă fracția de creștere. Timpii de dublare pentru creșterea tumorii sunt calculați din fracția de creștere și timpii ciclului celular. Rareori sunt la fel de rapide pe cât se prevedea din cauza pierderii celulelor tumorale prin necroză, metastază și diferențiere.

Ipoteza uciderii celulelor afirmă că efectele medicamentelor antitumorale asupra populațiilor de celule tumorale urmează cinetica de ordinul întâi. Aceasta înseamnă că numărul de celule ucise este proporțional cu doza. Astfel, chimioterapia urmează un model exponențial sau log-kill în care o proporție constantă, nu un număr constant, de celule canceroase sunt ucise. [4] Teoretic, reducerile fracționale posibile cu chimioterapia cancerului nu pot reduce niciodată populațiile tumorale la zero. Eradicarea completă necesită un alt efect, cum ar fi răspunsul imun. O formă modificată a ipotezei log-kill de ordinul întâi susține că regresiile tumorale produse de chimioterapie sunt descrise de fracția de creștere relativă prezentă în tumoră la momentul tratamentului. Această idee este în concordanță cu constatarea că tumorile foarte mici și foarte mari sunt mai puțin respon sive decât tumorile de dimensiune intermediară?

Celulele Siem sunt celulele de origine a unei linii celulare, care mențin potențialul de a regenera populația celulară și din care sunt derivate celulele diferențiate. Ele sunt importante în chimioterapia tumorilor umane, deoarece trebuie eradicate complet pentru a realiza o vindecare. Tratamentele care permit reduceri substanțiale ale sarcinii tumorale pot

produce remisiuni, dar tumora poate recidiva dacă unele dintre celulele stem rămân. Eradicarea lor este dificilă, deoarece mulți sunt în faza G n a ciclului celular. [1]

Rezistența la medicamente la chimioterapie implică de obicei selecția anumitor populații de celule. Populațiile de celule rezistente la medicamente pot fi produse prin evoluție clonală sau mutație. Celulele rezistente la medicamente din cultura de țesut sunt generate la o frecvență compatibilă cu ratele cunoscute de mutație genetică. Agenții mugenici cresc frecvența de generare a celulelor rezistente la medicamente. Acest efect poate avea importanță clinică deoarece mulți agenți antitumorali sunt mutageni. Efectele intracelulare care provoacă rezistență la medicamente pot fi secundare adaptării celulare sau nivelurilor sau proprietăților modificate ale enzimelor. De exemplu, rezistența la metotrexat implică niveluri crescute ale enzimei țintă, dihidrofolat reductază. Alte moduri de rezistență la antimetaboliți includ transportul redus de medicament în celule, afinitatea redusă a țintei moleculare, stimularea căilor alternative de biosinteză și activarea afectată sau metabolismul crescut al medicamentului. Un factor major în rezistența la agenții de alchilare este capacitatea celulelor tumorale de a repara leziunile ADN, cum ar fi legăturile încrucișate și ruperea catenelor de ADN cauzate de alchilare. Celulele selectate pentru rezistență la un medicament pot prezenta rezistență încrucișată la alte medicamente, chiar dacă structurile lor chimice sunt destul de diferite; Cu toate acestea, majoritatea acestor medicamente sunt derivate din produse naturale . Un tip de explicație moleculară pentru acest font! rezistența multiplă la medicamente este supraexprimarea coproteinelor glivoide membranare denumite *P-glivoproteine,* care funcționează ca pompe de eflux de medicamente. Această supraexpresie este asociată cu amplificarea genelor. [2]

Majoritatea medicamentelor antineoplazice sunt foarte toxice pentru pacient și trebuie administrate cu precauție extremă. Unele dintre ele necesită un cadru clinic în care este disponibilă îngrijirea de susținere. Toxicitatea implică de obicei țesuturi cu proliferare rapidă. precum măduva osoasă și epiteliul intestinal. Cu toate acestea, medicamentele individuale produc efecte toxice distinctive asupra inimii, plămânilor, rinichilor și altor organe. Chimioterapia este rareori tratamentul inițial utilizat împotriva cancerului. Dacă cancerul este bine definit și accesibil, se preferă intervenția chirurgicală. Cancerele de piele și anumite tumori localizate sunt tratate prin radioterapie. În general, chimioterapia este importantă atunci când tumora este inoperabilă sau a metastazat. Chimioterapia este din ce în ce mai utilizată ca „adjuvant" după intervenția chirurgicală pentru a se asigura că rămân puține celule pentru a regenera tumora părinte.

Epoca chimioterapiei bolilor maligne a fost corn în 1941, când Huggins a demonstrat că administrarea de estrogeni a produs regresii ale cancerului de prostată metastatic . [8] În anul următor. Gilman și alții au început studii clinice asupra mușt arului cu azot și au descoperit că mcloretamina este eficientă împotriva bolii Hodgkin și a limfosarcomului. [1] ' Aceste două boli au fost tratate cu acetat de cortizon în 1949. și au rezultat remisii dramatice, deşi temporare. [1] „Următorul deceniu a fost marcat de proiectarea și descoperirea antimetaboliților: metotrexat în
1949. 6-mercaptopurinc în 1952 și 5-fluorouracil în 1957. În această perioadă au fost dezvoltați agenți alchilanți suplimentari precum melfalanul și ciclofosfamida și a fost descoperită activitatea produselor naturale precum actinomicina, mitomicina C și alcaloizii vinca. Pe parcursul anilor 1960. progresul a continuat în toate aceste domenii odată cu descoperirea citozinei arabinozide, a bleomicinei, a doxorubicinei și a earmutinei. Structuri noi, cum ar fi procarbazina, dacarbazina. iar complecșii cr.v-platină s-au dovedit a fi foarte activi. În 1965, Kennedy a raportat că remisiile au avut loc la J05 ale femeilor în postmenopauză cu cancer de sân metastazat la tratament cu doze mari de estrogen."

O mare parte din conducerea și sprijinul financiar pentru dezvoltarea - medicamentelor antineoplazice provine de la Institutul Național al Cancerului (NCI). În 1955. această organizație a înființat Centrul Național de Servicii pentru Chimioterapia Cancerului (acum Divizia de Tratament al Cancerului) pentru a coordona un program național de cooperare voluntară de dezvoltare a chimioterapiei cancerului . Până în 1958. acest efort evoluase într-un program de dezvoltare a medicamentelor ţintite. A fost creat un sistem masiv de screening pentru a descoperi noi compuși ai plumbului și i-au fost trimise mii de probe. Actualul sistem de screening al culturii tumorale NCI, extrem de automatizat, a atins starea operațională în 1990. El subliniază obiectivele riguroase, cum ar fi distrugerea netă a celulelor și regresia tumorii, mai degrabă decât punctele finale de inhibare a creșterii anterioare, și utilizează o mare varietate de tipuri specifice de cancer, inclusiv multe modele de tumori solide, în stadiul inițial al screening-ului. Noi candidați dntg sunt analizați la o rată de aproximativ 20.000 pe an, cu intrare împărțită aproximativ în mod egal între compuși puri și extracte sau fracțiuni din produse naturale. Prezentul panou de screening in vitro conține 60 de lire de celule tumorale umane aranjate în șapte panouri care reprezintă diverse histologii : leucemie, melanom, plămân, colon, rinichi, ovar și creier. Pentru evaluarea de rutină, fiecare probă este testată într-un protocol de expunere continuă la medicament de 2 zile utilizând cinci concentrații log HI -spaeed începând de la ^{104} M pentru compuși puri și 100/zg/mU pentru extracte. Activitățile antitumorale sunt comparate la trei niveluri diferite de răspuns. GI M I este concentrația de deșeuri care produce o inhibare de 50% a proliferării celulare în raport cu martor, TGI (inhibarea creșterii tumorii este concentrația de medicament la care nu există proliferare netă , iar LCw este concentrația letală de medicament care produce o reducere cu 50% a numărului de celule tumorale în raport cu controlul. [12]

Datele primare de screening NCI sunt raportate într-un format grafic mediu (Fig. 12-3) în care o bară de referință verticală. obținută prin mediarea valorilor negative de higm Glsu pentru toate liniile celulare testate, este reprezentată grafic de-a lungul axei concentrației medicamentului și apoi barele orizontale sunt reprezentate pentru logul negativ individual,,, GIs<>s ale fiecărei linii în raport cu bara de referință verticală. Această reprezentare grafică oferă o amprentă caracteristică pentru un anumit compus, afișând liniile celulare individuale care sunt mai sensibile decât media (barele din dreapta referinței) sau mai puțin sensibile decât media (barele din stânga referinței). Astfel. Figura 12 3 arată că liniile celulare de cancer de colon sunt mai sensibile decât media la 5-fluorouracil (5-FU). în timp ce liniile de celule canceroase ale sistemului central nou (SNC) sunt mai rezistente la acesta decât media. [12]

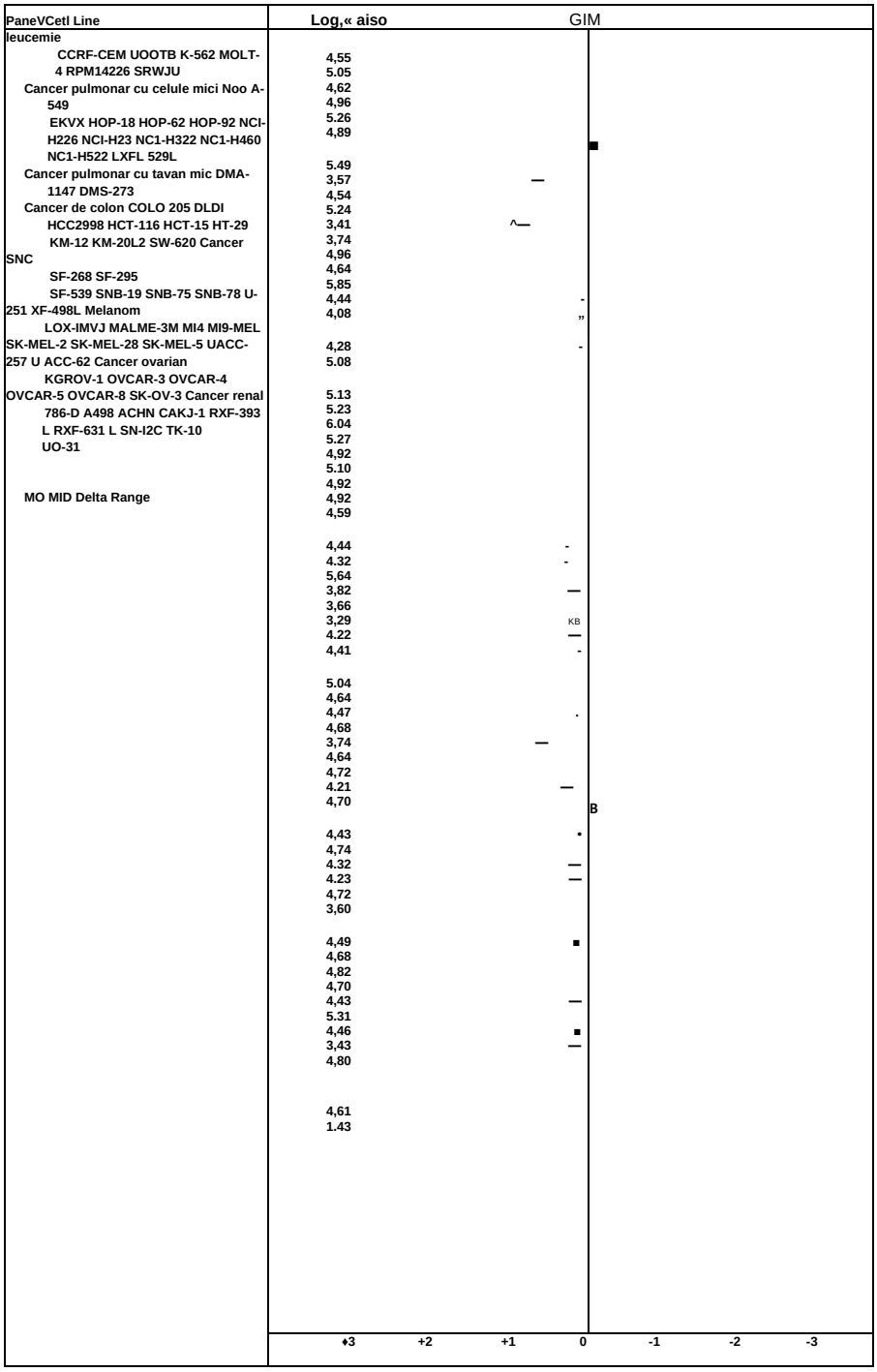


Figura 12-3 ■ Profilul rezultatelor testării National Institutes of Health pentru 5-fluorouracil

O etapă secundară de screening preliminar pe compuși selectați este efectuată in vivo în modele de xenografă prin utilizarea unui subset de linii celulare găsite a fi active în screeningul primar in vitro. Două modele de xenografă în uz curent sunt șoarecele cu imunodeficiență combinată severă (SCID) și șoarecele nud atimic. Ambele modele de șoarece au răspunsuri imune deficitare care permit transplantul de celule tumorale umane fără respingere. În consecință, potențialele medicamente antitumor pot fi testate împotriva tumorilor umane într-un model in vivo. Aceste modele prezic răspunsurile tumorale clinice umane mai bine decât modelele mai vechi de alografă, care s-au bazat pe transplantul de tumori de șoarece, cum ar fi leucemia P388, în aceeași tulpină de șoarece (tumori singeneice). Importantul medicament antitumoral paclitaxel a fost descoperit folosind un model de xenografă.

Un sistem in vitro care este un bun predictor al activității clinice umane este testul de formare a coloniilor tumorale umane (HTCFA). Acest sistem folosește țesut tumoral uman proaspăt de la pacienți individuali. [1] „Este valoros în selectarea agenților chimioterapeutici pentru tipuri individuale de tumoră și, ocazional, pacienți specifici, dar utilizarea sa în screeningul primar la scară largă nu a fost fezabilă.

Compușii cu activitate antitumorală semnificativă sunt supuși evaluării preclinice de farmacologie și toxicologie la șoareci și câini. Studiile clinice pot fi susținute de NCI. Ele implică trei faze distincte. Faza I este etapa de farmacologie clinică. Schema de dozare este dezvoltată. iar în el sunt stabiliți parametrii de toxicitate. Faza 11 implică determinarea activității împotriva unui panou tumoral „semnal", care include atât tipurile solide, cât și cele hematologice. Un studiu multicentric amplu este de obicei întreprins în faza III. Prezintă scheme de randomizare concepute pentru a valida statistic eficacitatea noului medicament în comparație cu modalitățile alternative de terapie. După cum ar putea fi de anticipat . proiectarea studiilor clinice pentru agenți antineoplazici este foarte complicată, în special în expedierea de controale. Considerațiile etice nu permit pacienților să fie lăsați netratați dacă orice terapie rezonabilă este acceptabilă.

O serie de laboratoare din industria farmaceutică și pentru instituții străine au adus contribuții semnificative la dezvoltarea medicamentelor anticancer. Organizații precum Campania de Cercetare a Cancerului din Regatul Unit, Organizația Europeană pentru Cercetare pentru Tratarea Cancerului și Fundația Japoneză pentru Cercetarea Cancerului au extins cooperarea internațională în cercetarea medicamentelor anticancer.

AGENȚI ALCHILANȚI

Efectele toxice ale mușt arului cu sulf și ale etileniminei asupra animalelor au fost descrise în secolul al XIX-lea. [14] Acțiunea vesicantă puternică a mușt arului cu sulf a dus la utilizarea acestuia în Primul Război Mondial, iar examenele medicale ale victimelor au arătat că țesuturile au fost deteriorate în locuri îndepărtate de zona con- lacl. [15] Astfel de efecte sistemice au inclus leucopenia, aplazia măduvei osoase, suprimarea țesutului limfoid și ulcerația tractului gastrointestinal. Mușt arul cu sulf s-a dovedit a fi activ împotriva tumorilor animale, dar era prea nespecific pentru uz clinic. Între cele două războaie mondiale au fost sintetizate o varietate de mușt ar cu azot. Unii dintre acești compuși (de ex.

mecloretamina) a prezentat toxicitate selectivă, în special pentru țesutul limfoid. Această observație a condus la sugestia crucială ca mușt arul cu azot să fie testat împotriva tumorilor sistemului limfoid la animale. Succesul în această zonă a fost urmat de studii prudente pe oameni care au arătat că metacloretamina este utilă împotriva bolii Hodgkin și a anumitor limfoame. Această lucrare a fost clasificată în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, dar a fost în cele din urmă publicată într-o lucrare clasică de Gilman și Phillips în 1946.' Această lucrare a descris transformarea chimică a mușt arului cu azot și sulf în cationi ciclici „onium" și a stabilit nucleul ca loc al interacțiunii lor cu celulele canceroase. Modelul acum familiar de toxicitate pentru celulele cu proliferare rapidă din măduva osoasă și tractul gastrointestinal a fost stabilit.

Alchilarea este definită ca înlocuirea hidrogenului pe un atom cu o grupare alchil. Alchilarea acizilor nucleici sau proteinelor implică o reacție de substituție în care un atom nucleofil (nu) al biopolimerului înlocuiește o grupare scindabilă din agentul de alchilare.

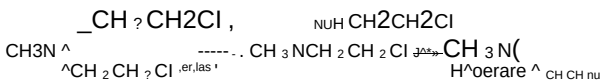
$$nu\text{-}H + alchil\text{-}Y \longrightarrow alchil\text{-}nu + H' + Y''$$

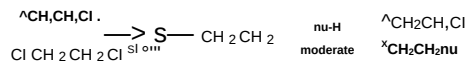
Viteza de reacție depinde de nucleofilitatea atomului (SN O). care este mult sporită dacă nucleofilul este ionizat. Ipotetic, ordinea reactivității la pH fiziologic este tiol ionizat, amină, fosfat ionizat și acid carboxilic ionizat. [16] Diferențele de viteză între diferitele amine ar depinde de gradul în care sunt protonate și de conjugarea lor cu alte grupuri. Poziția N-7 a guaninei în ADN (Schema 12-5. de mai jos) este puternic nucleofilă.

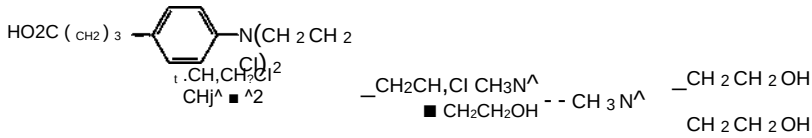
Ordinele de reacție depind de structura agentului de alchilare. Sulfonații de metan, epoxizii și aziridinele dau reacții de ordin al doilea care depind de concentrațiile agentului de alchilare și nucleofil. Situația este mai complexă cu /3-haloalchilaminele (mușt ar cu azot) și ^• haloalchilsulfuri (mușt ar cu sulf), deoarece aceste molecule! suferă reacții de grup învecinat în care atomul de azot sau de sulf înlocuiește halogenura pentru a da intenționați "onium" cu trei membri. Acești ioni de „oniu" reacționează cu nucleofilii în procese de ordinul doi. Totuși, cinetica generală a reacției depinde de ritmurile relative ale celor două etape. În cazul mecloretaminei. Ionul de aziridinium se formează rapid în apă, dar reacția cu nucleofilii biologici este mai lentă. Astfel, cineticele» sunt de ordinul doi. [17]

În schimb, mușt arul cu sulf formează ionul episulfoniu mai puțin stabil mai lent decât reacționează acest ion cu nucleofilii biologici. Astfel, reacția de grup învecinat este limitativă, iar cinetica este de ordinul Ursi." [1]

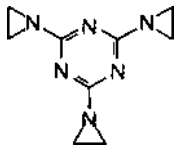
Mușt arurile cu azot substituit cu arii, cum ar fi clorambucilul, sunt relativ stabile la formarea ionilor de aziridinium, deoarece inelul aromatic scade nucleofilitatea atomului de azot. Acești mușt aruri reacționează conform cineticii de ordinul întâi ." [1] Stabilitatea clorambucilului permite administrarea acestuia pe cale orală, în timp ce mecloretamina este administrată prin administrarea intravenoasă a soluțiilor proaspăt preparate. Cerința pentru soluțiile proaspăt preparate se bazează pe descompunerea treptată a ionului de aziridinium prin interacțiunea cu apa.







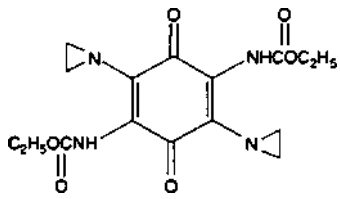
Etilen iminele și epoxizii sunt sisteme inelare tensionate, dar nu reacționează la fel de ușor ca ionii de aziridinium sau cpisulfoniu cu nucleofilii. Reacțiile lor sunt un ajutor de ordinul doi sunt îmbunătățite de prezența acidului. [16] Exemple de agenți antitumorali care conțin grupări etilcneimină sunt trietilenemelaminc și tiotepa.



Triethyteno Melamină

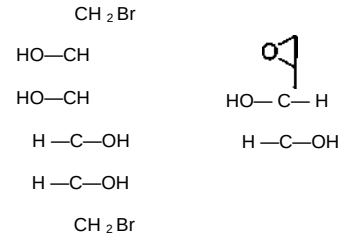
Thiotepa

Diaziquonc este o benzochinonă experimentală substituită cu grupări etilenimină și grupări carbamat, ambele fiind cancrostatice. [19] După activarea prin reducerea inelului chinonic la o hidrochinonă, etilcneimina alchilează ADN-ul pentru a produce legături încrucișate. De asemenea, se formează unele legături încrucișate ADN-proteină.



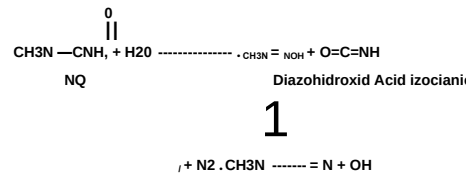
Dlaziquone

Utilizarea epoxizilor ca agenți de reticulare în domeniul textil •hemistry a sugerat că aceștia pot fi încercați în chimiotomia [cancerului] . Di-hrmomanitol (mitobronitolul) dă diep-iudc corespunzător la titrare continuă la pH 8. Acest diepoxid (1,2: SMianhidro-o-manitol) prezintă o activitate de alchilare puternică împotriva tumorilor experimentale, [21] sugerând astfel că dibromanitolul și compușii înrudiți, cum ar fi dibromodulcitolepoxidul, au o activitate puternică de alchilare.



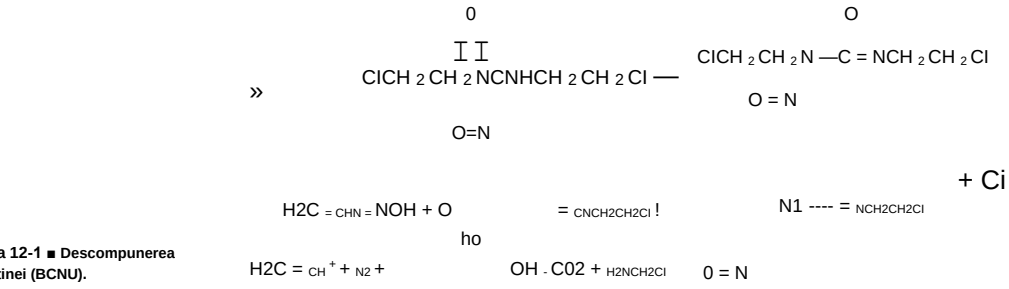
Mitotxomitol **Dianhidro-D-manitol**

Un tip oarecum diferit de agent de alchilare este *N-* alchil-A/-nitrozureea. Compușii din această clasă sunt instabili în soluție apoasă în condiții fiziologice. Ei produc ioni de carboniu (numiți și *ioni de carbenium)* care pot alchila și izocianați care pot carbamoilați. De exemplu . metilnitrozureea se descompune inițial pentru a forma acid izocianic și mctildiazohidroxid. Această din urmă specie se descompune în continuare în ion metildiazoniu și în final în ion metil carboniu. specia de alchilare supremă. [22]



Substituenții de pe atomii de azot ai nitrozureei influențează mecanismul de descompunere în apă, care determină speciile generate și controlează efectele biologice. Carmustinc (BCNU) suferă o descompunere anormală - catalizată de bază în care oxigenul ureei înlocuiește clorura pentru a da un intermediar ciclic (Schema 12-1). Acest intermediar se descompune în vinil diazohidroxid, precursorul ionului de vinil carboniu. şi izocianat de 2-cloretil. Această din urmă specie dă 2-cloretilamină, un agent de alchilare suplimentar. [22]

Unii agenți de alchilare importanți clinic nu sunt activi până când nu au fost transformați prin procese metabolice. Exemplul principal al acestui grup este ciclofosfamida.

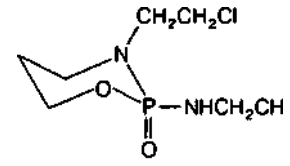


Schema 12-1 ■ Descompunerea carmustinei (BCNU).

care este convertit de către citocromul hepatic P-450 în derivatul 4-hidroxi corespunzător prin intermediul intermediarului 4-hidro-peroxi (Schema 12-2). Derivatul 4-hidroxi este o carbinoiamină în echilibru cu forma amino aldehidă cu lanț deschis. Descompunerea noncnzimatică a ultimei forme generează muștar fosforamidă și acroleină. Studiile bazate pe rezonanța magnetică nucleară (RMN) ^{31}P au arătat că baza conjugată a fosforamidei must ciclizează la un ion de aziridinium, [33] care este principalul alchilator de reticulare format din ciclofosfamidă. Rata maximă de ciclizare are loc la pH 7,4. S-a sugerat că toxicitatea selectivă față de anumite celule neoplazice s-ar putea baza pe pH-ul lor anormal de scăzut. Acest lucru ar permite formarea mai lentă a ionilor de aziridinium, care ar persista mai mult din cauza inactivării scăzute de către ionii de hidroxid. [33]

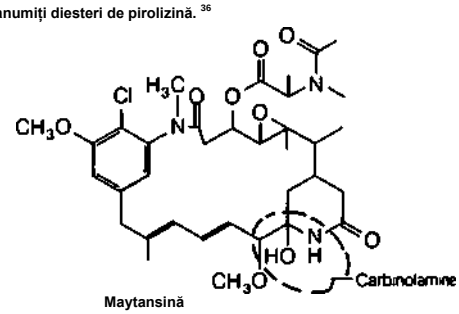
Ciclofosfamida a fost rezolvată, iar enantiomerii au fost testați împotriva tumorilor. Forma levogitoare are indicele terapeutic de două ori mai mare decât forma dextrogirată. [34]

Ifosfamida, un izomer al ciclofosfamidei în care unul dintre substituenții 2-cloretil se află pe azotul inelului, are de asemenea activitate antitumorală puternică. Necesită activarea de către enzimele hepatice, dar metabolismul său este mai lent decât cel al ciclofosfamidei [35] și implică substanțial mai multă decloretilare, producând un metabolit cloroacetat.

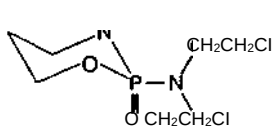


Ifosfamide

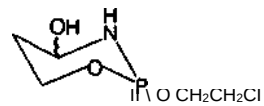
Alte exemple de specii de alchilare sunt oferite de carbinolamine, așa cum se găsesc în maitansină și carbino lamine viniloge, așa cum se găsesc în anumiți diesteri de pirolizină. [36]

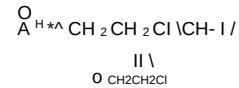


Maytansină

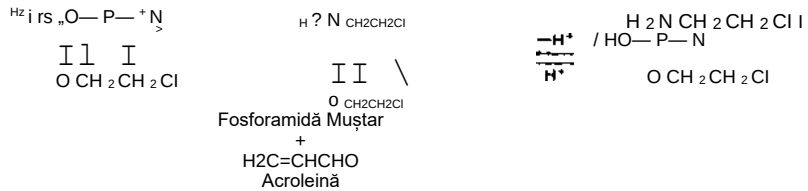


Ciclofosfamidă



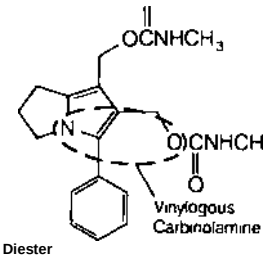


4-Hidroxi ciclofosfamidă



Fosforamidă Muștar
+
H2C=CHCHO
Acroleină

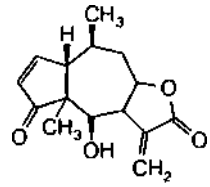
Scheme 12-2 ■ Activation of cyclophosphamide.



Pirolizme Diester

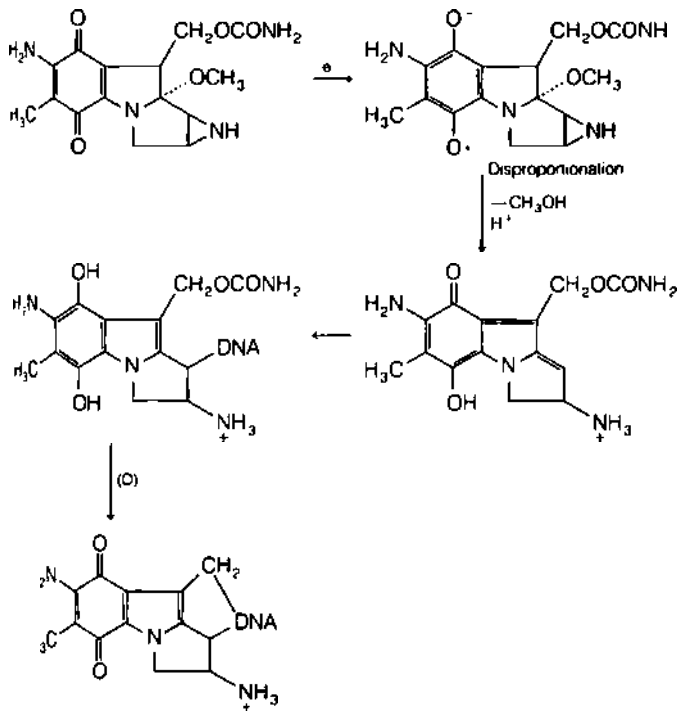
Când mitomicina C este redusă enzimatic la radicalul său senii-chinonă, disproporția și eliminarea spontană a metanolului oferă sistemul vinilog de carbipolaniină. Pierderea grupării carbamoiloxi din acest sistem dă un ion carhonium stabilizat care poate alchila ADN-ul (Schema 12-3). Prima etapă de alchilare rezultă din deschiderea inelului aziridinic și împreună cu carbinolamina vinilogă . permite mitomicinei C să reticuleze ADN-ul dublu elicoidal. Se spune [că] molecule precum mitomicina C acționează prin „alchilare hio-Ktluciive". [28]

Un alt tip de specii de alchilare apare în compuși carbonilici a.^-nesaturați. Acești compuși pot alchila nucleofilii prin adiție de conjugat. Deși nu există agenți clinici stabiliți de acest tip, multe produse naturale active împotriva tumorilor experimentale conțin lactonă a-metilcnc sau funcționalități cetone er,^-nesaturate. Pentru
de exemplu, sesquiterpenul hclcnalin are ambele aceste sisteme."

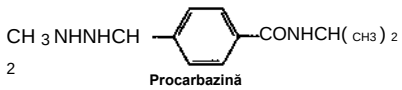


Helenalin

Alchilarea poate avea loc și prin reacții cu radicali liberi. Nietilhidrazinele sunt o clasă chimică predispusă la descompunere în acest mod. Acești compuși au fost testați ca agenți antitumor în 1963. și unul dintre ei, procarbazina, s-a dovedit a avea un efect pronunțat, dar destul de specific, asupra bolii Hodgkin."' Procarbazina este relativ stabilă la pH 7. dar oxidarea aerului la azoprocarbazină are loc ușor în prezența metaloproteinelor. droliza dă metilhidrazină și p-formil-Al-izopropil benzamidă. Formarea metilhidrazinei din pro ˙ carbazină a fost demonstrată în [organismele] vii ARN nu a fost stabilit în mod concludent, totuși, că radicalul metil este specia de metilare.

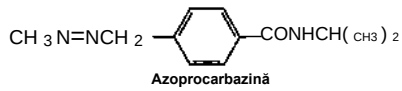


Schema 12-3 ■ Activarea mitomicinei C și alchilarea ADN-ului.

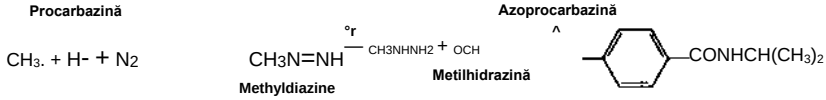


Procarbazină

o,



Azoprocarbazină



Methyldiazine

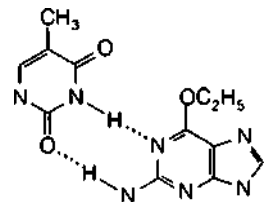
Metilhidrazină

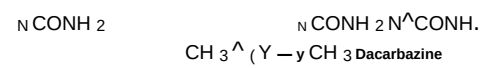
Dacarbazina a fost considerata initial un antimetabolic datorita asemanarii sale cu 5-aminoimidazolc-4-carboxamidc. un intcrrncdiatc in biosinteza purinelor. Acum pare totuși a fi un agent de alchilare. [4] Izolarea unui metabolit N-demetil a sugerat că ar putea exista o secvență în care acest metabolit a fost hidrolizat la -metildiazohidroxid. un precursor al ionului mctylcarbonium, [35] dar s-a constatat că acest metabolit a fost mai puțin activ decât materialul inițial împotriva tumorii pulmonare Lewis. A fost propus un mod alternativ de acțiune în care dacarbazina suferă hidroliză catalizată de acid la un ion diazoniu. care poate reacționa sub această formă sau se poate descompune la ionul de carboniu corespunzător (Schema 12-4). Sprijinul pentru cel din urmă mecanism a fost oferit de o corelație între ratele de hidroliză ale dimetiltriazinelor substituite cu fenil și activitățile lor antitumorale. [3]

Interacțiunea agenților de alchilare cu macromolecule precum ADN și ARN a fost studiată pe larg. Cu toate acestea, nici un mod de acțiune pentru mortalitatea celulelor canceroase nu a fost stabilit în mod concludent. Un model de lucru bun a fost dezvoltat pentru alchilarea bacteriilor și virușilor, dar există incertitudini în extrapolarea lui la celulele de mamifere. Prezenta ipoteză de lucru este că majoritatea agenților de alchilare produc efecte citotoxice, mutagenice și carcinogene prin reacția cu ADN-ul celular. Ele reacționează și cu ARN și proteine, dar se consideră că aceste efecte sunt mai puțin semnificative. [37] Cei mai activi agenți de alchilare clinici sunt compușii bifuncționali capabili să reticuleze ADN-ul. Agenții precum mctilnitrozureea care dau o alchilare simplă sunt foarte mutageni în raport cu citotoxicitatea lor. Procesul de reticulare poate fi intercatenar sau intracatenar. Legăturile între catene pot fi verificate printr-un test bazat pe denaturarea termică și renaturarea ADN-ului. Când ADN-ul cu dublu elicoidal este încălzit în apă, se desfășoară și firele se separă. Renaturare. în care firele se recombină în dublu helix, este lent și dificil. În schimb, dacă cele două fire sunt reticulate, ele nu se pot separa. Prin urmare, se renaturalizează rapid la răcire. Reticulare intercatenare are loc cu meehlorethamină și alte mușturi „cu două brațe", dar conform acestui test, busulfanul pare să dea legături intracatenare. [3]

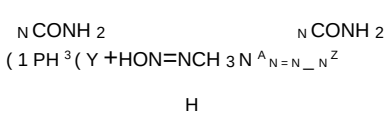
În ADN. poziția 7 (azotul) a guaninei este susceptibilă în special la alchilare de către meehloretamină și alte mușturi cu azot (Schema I2-5). [3] Structura alchilată are o sarcină pozitivă în inelul său imidazol, ceea ce face legătura guanină-riboză susceptibilă la scindare. Această scindare are ca rezultat ștergerea guaninei, iar legătura riboză-fosfat „acid apurinic" rezultată este ușor hidrolizabilă . Alchilarea inelului imidazol îl activează, de asemenea, la scindarea legăturii 8.9. [16]

Alte consecințe ale structurii punnr încărcate pozitiv sunt schimbul ușor de 8-hidrogen. care poate fi folosită ca sondă pentru 7-alchilare. [4] și o trecere la inelul pirimidinic enolizat ca tautomer preferat. Ultimul efect a fost citat ca o bază posibilă pentru împerecherea anormală goală în replicarea ADN-ului, dar acest lucru nu a fost susținut . Un exemplu în care alchilarea guaninei duce la o împerechere anormală a bazelor este 0-6-etilarea produsă de derivați de etil-metile, în cazul în care perechea de etil-metil-metile. guanina se asociază în mod normal cu citozina [41]

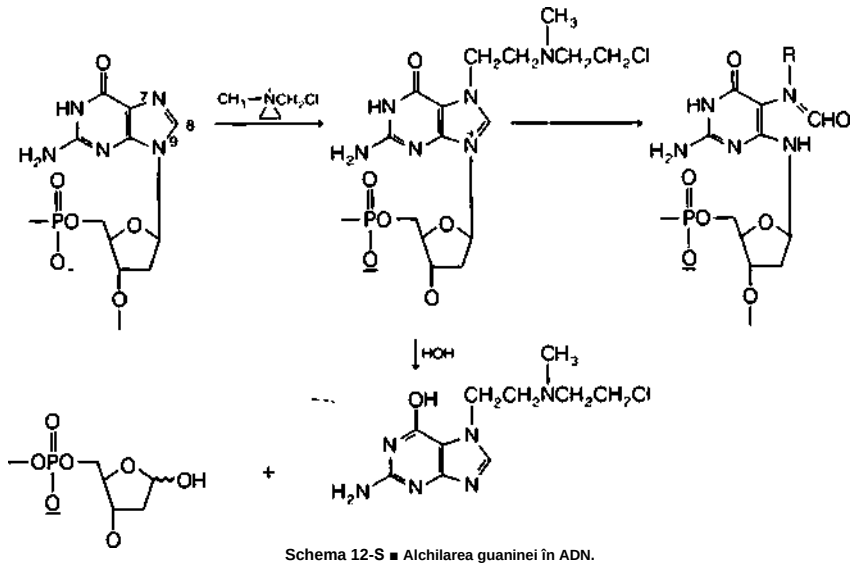




Dacarbazine



Scheme 12-4 ■ Activation of dacarbazine.



Schema 12-S ■ Alchilarea guaninei în ADN.

Alte poziții de bază ale ADN-ului atacate de agenți de alchilare «N-2 și N-3 ale guaninei; N-3, Nl. și N-7 de adenină; 0-6 de timină: și N-3 de citozină. Importanța acestor reacții minore de alchilare este dificil de evaluat. Oxigenii fosfat ai ADN-ului sunt alchilați într-o măsură apreciabilă, dar semnificația acestei caracteristici este necunoscută. [4]'

Guanina este, de asemenea, implicată în legarea încrucișată a ADN-ului dublu elicoidal. Derivații di(guanin-7-il) au fost identificați (KIl printre produșii de reacție cu meclorelhaminc.' [1]'Alchilarea busulfanului a dat 1'.4'-di(guanin-7-il)-butanc. dar se consideră că acest produs a rezultat din - legarea transcatenelor.' [11] Hidroliza enzimatică a fragmentului ADN mitovalent legat încrucișat a dat un fragment de ADN mitovalent legat încrucișat C. la grupările 2-amino a două resturi aunosinc, probabil din catenele opuse ale helixului susceptibil [40]

Agenții de alchilare interacționează, de asemenea, cu enzimele și alte [roteine. Astfel, enzima reparatoare ADN nucleotidiltransfcr-wofL12lO celulele leucemice este inhibată puternic de BCNU. Iomustina (CCNU). şi izocianat de 2-cloroelil. Deoarece l-r2-chl<>roctil)-1-nitrozureea a fost un inhibitor slab al acestei enzime, s-a ajuns la concluzia că principala interacțiune cu enzima a fost carbanioilarea de către izocianați de alchil generați în descompunerea BCNU și CCNU. [44]

Agenții de alchilare pot deteriora țesuturile cu indici mitotici scăzuti. dar sunt cele mai citotoxice pentru problemele cu proliferare rapidă care au proporții mari de celule în ciclu. Tabelele nucleice sunt în special susceptibile la alchilare atunci când murele lor sunt modificate sau neîmperecheate în procesul de rcplica- M. Astfel. agenții de alchilare sunt cei mai eficienți în fazele tardive G sau S. O oarecare alchilare poate avea loc în orice etapă a ciclului celular, dar toxicitatea rezultată este de obicei exprimată • ibencelulele intră în faza S (Fig. 12-1). Progresia prin ciclul hr este blocată la G-. faza premitotică și infiltrarea celulară eșuează. [45]

Dacă celulele pot repara deteriorarea ADN-ului lor înainte de următoarea diviziune celulară, efectele alchilării nu vor fi letale. Celulele au dezvoltat un mecanism complex pentru a realiza această reparație. Inițial, o enzimă de recunoaștere descoperă o regiune anormală în ADN. Această recunoaștere determină funcționarea unei endonucleaze, care produce o rupere cu o singură catenă în ADN. O exonuclează îndepărtează apoi un mic segment de ADN care conține bazele deteriorate. În cele din urmă, ADN-ul este restabilit la structura sa inițială prin înlocuirea bazelor și alăturarea lanțului. [4] „Astfel, celulele tumorale cu mecanisme eficiente de reparare vor fi relativ rezistente la agenții de alchilare. Celulele tumorale din afara ciclului celular, în faza de repaus (G_0). vor avea un timp destul de lung pentru a-și repara ADN-ul. Astfel, tumorile cu creștere lentă nu ar trebui să răspundă bine la agenții de alchilare, iar acest lucru se observă clinic.

Produse

Clorhidrat de mechioretamina, USP. Clorhidrat de mecloretamină. Mustargen. muştar cu azot. HN : . NSC-762. 2,2-diclor-A'-metildictilamină hidroclorid . se prepară prin tratarea 2,2'-(niclhilimino)diclhanol cu clorură de tionil. [47] Apare sub formă de foliole higroscopice care sunt foarte solubile în Waler. Cristalele uscate sunt stabile la temperaturi de până la 40°C. Sunt foarte iritante pentru mucoase și dăunătoare pentru ochi. Compusul este furnizat în flacoane cu dop de cauciuc care conțin un amestec de 10 mg clorhidrat de mechioretamină și 90 mg clorură de sodiu . Se diluează cu 10 ml de waler steril imediat înainte de injectare într-o perfuzie intravenoasă cu curgere rapidă. Injecțiile intracavitate sunt uneori administrate pentru a controla efuziunile maligne.

Ionul de aziridinium format din mechioretamina din fluidele corpului este foarte reactiv. Acționează asupra diferitelor componente celulare în câteva minute de la administrare. Mai puțin decât

0,01% se recuperează nemodificat în urină, dar peste 50'/< este excretat în urină sub formă de metaboliți inactivi în primele 24 de ore.

Mecloretamina este eficientă în boala Hodgkin. Practica curentă este de a-l oferi în combinație cu alți agenți. Combinația cu vincristină (Oncovin), procarbazină și prednison, cunoscută sub numele de regim MOPP, a fost considerată tratamentul de elecție. Alte limfoame și micoze fungoide pot fi tratate cu mecloretamina. Cea mai gravă reacție toxică este depresia medulară, care are ca rezultat leucopenie și trombocitopenie. Emeza este predominantă și durează aproximativ 8 ore. Greața și anorexia persistă mai mult. Aceste efecte gastrointestinale pot fi prevenite de compusul antiemetic ondansetron. Extravația accidentală produce reacții locale intense la locul injectării. Dacă apare, aplicarea imediată a soluției de tiosulfat de sodiu poate proteja țesuturile deoarece ionul tiosulfat reacționează foarte rapid cu ionul de aziridinium format din meclor etamină.

Ciclofosfamidă, USP. Ciclofosfamidă. Cytoxan . NSC-26271. W-bis(2-cloretil)tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforin-2-amină-2-oxidc. se prepară prin tratarea diclorurii de bis(2-cloretil)-fosforamidă cu pmpanolamină [4] * Monohidralul este un solid cu punct de topire scăzut care este foarte solubil în apă. Este furnizat sub formă de comprimate albe de 25 şi 50 mg, în cutii cu doză unitară de 50 mg şi sub formă de pulbere (100, 200 sau 500 mg) în flacoane sterile. Pentru reconstituire. 5 ml/100 mg apă sterilă pentru preparate injectabile. USP. se adauga.

Doza orală de ciclofosfamidă este biodisponibilă în proporţie de 90%. cu o pierdere de 8% la prima trecere. Trebuie metabolizat de microzomii hepatici pentru a deveni activ. Dintre metaboliţi, muştarul fosforamid are activitate antitumorală, iar acroleina este toxică pentru vezica urinară. Toxicitatea acroleinei poate fi redusă prin administrarea intravenoasă sau orală a sării de sodiu a acidului 2-mereaptoetan sulfonic (mesna). a cărui grupare sullliydryl dă adiţie conjugată la dubla legătură a acroleinei. [49] În plasmă, mesna formează o disulfură, care este convertită selectiv în sulfhidril activ în tuburile renale.

Ciclofosfamida are avantaje faţă de alţi agenţi de alchilare prin faptul că este activă pe cale orală şi parenterală şi poate fi administrată în doze fracţionate pe perioade prelungite. Este activ împotriva mielomului multiplu, a leucemiei limfocitare cronice (LLC). şi leucemie acută la copii. În combinaţie cu alţi agenţi chimioterapeutici, a dat remisiuni complete şi chiar vindecări în limfomul Burkett şi leucemia limfoblastică acută (ALL) la copii. [5] " Cele mai frecvent întâlnite efecte toxice sunt alopecia, greaţa şi vărsăturile. Apare leucopenia, trombocitopenia de colibă este mai puţin frecventă decât cu alţi agenţi alchilanţi. Cistita hemoragică sterilă poate rezulta şi chiar poate fi fatală. Suprimarea gonadală a fost raportată la un număr de pacienţi.

Ifosfamidă. Ifosfamidă. IFEX. Holoxan. NSC-109724, 3-(2-cloroctil)-2|(2-clorclhil)amino]-tetrahidro-2/il. 3,2-oxazafosforin-2-oxid. izofosfamida, se prepară din 3-|(2-cloretil)amino|propanol prin tratare cu oxiclorură de fosfor urmată de 2-cloretilaminc. [51] Este furnizat în flacoane de 1 şi 3 g sub formă de pulbere liofilizată de culoare albă. Flacoanele intacte pot fi păstrate la temperatura camerei

sau la frigider pentru perioade prelungite. La temperaturi peste 35°C. se lichefiază iar descompunerea este mai rapidă.

Ifosfamida se administrează de obicei într-o perfuzie scurtă în dextroză 5% sau soluţie salină normală. Se recomandă utilizarea în decurs de 8 ore de la reconstituire . Studiile farmacocinetice indică faptul că este tratată în acelaşi mod ca şi ciclofosfamida, cu excepţia faptului că metabolismul este mai puţin extins. Există un timp de înjumătăţire aparent de 7 ore şi o recuperare urinară de 739F.

Alte indicaţii sunt limfosarcomul şi boala Hodgkin ? [1] Mulţi pacienţi dezvoltă limfopenie progresivă, dar reversibilă în timpul tratamentului. Majoritatea pacienţilor dezvoltă, de asemenea, o neutropenie rapidă reversibilă legată de doză. Din aceste motive, hemogramele săptămânale sunt efectuate pentru a determina nivelurile totale şi diferenţiale ale leucocitelor. Nivelurile de hemoglobină sunt de asemenea determinate pentru monitorizarea atât a toxicităţii (număr scăzut) cât şi eficacităţii în LLC (număr crescut).

Busulfan, USP. Busulfan. Myleran. NSC-750. 1,4-di-imetansulfoniloxi (butan. se sintetizează prin tratarea 1,4-butandiol cu clorură de mcthancsulfonil în prezenţa piridinei?“ Il se obţine sub formă de cristale solubile în ton ace şi alcool. Deşi practic insolubil în waler, se dizolvă lent sub formă de hidroliză. comprimate de 2 mg.

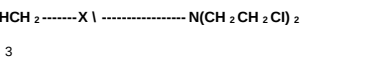
Busulfanul este bine absorbit pe cale orală şi metabolizat rapid. O mare parte din medicament este supusă unui proces cunoscut sub numele de „stripare a sulfului” în care interacţiunea cu compuşi tiolici, cum ar fi glutation sau cisteină, are ca rezultat pierderea a doi echivalenţi de acid

Aprobarea Food and Drug Administration (FDA) pentru ifosfamidă este în terapie combinată pentru cancerul testicular cu celule genu. [54] Regimurile de salvare combinate sunt eficiente împotriva sarcomului de ţesut moale, a cinoamelor ovariene şi a sânului. si leucemie. Toxicitatea sa limitativă este la nivelul tractului urinar, în special cistita hemoragică, care rezultă din excreţia metaboliţilor alchilanţi în vezica urinară [4] Hidratarea viguroasă şi/sau administrarea de mesna arc necesare pentru a preveni afectarea vezicii urinare. Alte toxicităţi includ greaţa şi vărsăturile, alopecia şi efectele asupra SNC.

Melphalan, USP. Melphalan. Alkeran. L-sarcolizină. t.- mustar. NSC-8806. 4-bis(2-cloretil)amino-i.-fcnilalanina, se prepară prin tratarea esterului etilic i.-W-ftalimido-p-aminofen nilalaninc cu oxid de etilenă, urmată de oxiclorura de fosfor şi în final hidroliza cu acid clorhidric. Pentru administrare orală sunt disponibile [55] comprimate marcate de 2 mg . Absorbţia orală este neregulată şi incompletă, biodisponibilitatea absolută variind de la 25 la 89%. Este furnizat un kit de preparare pentru formularea parenterală. Conţine 100 mg melfalan. care se dizolvă în l mL soluţie acid-alcool . şi apoi combinat cu diluant final care conţine IOS mg de fosfat dipotasic. 5,4 ml de propilenglicol şi apă sterilă pentru preparate injectabile. USP. pentru a da 9 ml de soluţie . Acest preparat trebuie utilizat prompt.

Nu există un efect semnificativ de primă trecere cu melfalan, dar medicamentul este inactivat treptat prin hidroliză neenzimatică la derivaţi monohidroxi şi dihidroxi.- [56] Eliminarea este hifazică. cu timpi de înjumătăţire de 6 până la 8 minute anti 40 până la 60 de minute. Cea mai mare parte a medicamentului este eliminată prin mecanisme nonrenale.

Melphalan este activ împotriva mielomului multiplu. De asemenea, este activ împotriva carcinomului mamar, testicular şi ovarian. Toxicitatea clinică este în principal hematologică, ceea ce a însemnat că hemograma trebuie urmărită cu atenţie. Greaţa şi vărsăturile sunt rare, dar apare alopecia.



Melphalan

Clorambucil, USP. Clorambucil. Leukeran. clor aminofen. NSC-3088. Acidul />-(di-2-cloret))-aminofciilbutiric, se prepară prin tratarea acidului />-aminofenilbuiyri cu oxid de etilenă, urmat de clorură de tionil" Clorambucilul este solubil în eter şi alcalii apos. Absorbţia Ilsen este eficientă şi fiabilă. Se furnizează 2 mg uh înveliţi cu zahăr.

Clorambucilul acţionează cel mai lent şi este cel mai puţin toxic „I orice derivat de muştar cu azot în uz. Este indicat esp; în special în tratamentul LLC şi al macroglobulinei primare

melhancsulfonic şi formarea intermediarului de sulfoniu aciclic care implică atomul de sulf al tiolului? [1] Astfel de intermediari de iullbnium sunt stabili in vitro, dar in vivo, ei sunt uşor transformaţi în metabolitul 3-hidroxilhiolan-1,1-dioxid? [2] Că atomul de sulf al acestui tiolan nu provine dintr-o grupare mcthancsulfonil a fost demonstrat prin izolarea cantitativă necesară a acidului mcthancsulfonic marcat în urină atunci când busulfanul „S este administrat animalelor?

Dozele orale de busulfan sunt în general bine tolerate. Absorbţia are o cinetică de ordin zero, cu un timp mediu de log de 16 minute şi o durată de 2 ore până la sfârşitul absorbţiei.” [4] Valorile pentru concentraţia plasmatică medie x timp sunt dependente de doză, cu niveluri maxime de 24 până la 130 ng/ml pentru doze de 2 până la 6 mg. Timpul de înjumătăţire este de 2,1 până la 2,6 ore.

Principala utilizare terapeutică a busulfanului este în leucemia granulocitică cronică. Remisiile sunt observate la 85 până la 90% dintre pacienţi după primul curs de terapie; nu este însă curativ. Il se foloseste in regimuri de pregatire (ablativ maduva osoasa) pentru transplantul de

maduva osoasa la pacientii cu diverse leucemii. Efectele toxice sunt limitate în mare parte la midusupresie, în care epuizarea trombocitelor poate duce la hemoragie. Hemoleucograma trebuie făcută cel puțin » săptămânal. Distrugerea rapidă a granulocitelor poate provoca hiperuricemie, care poate duce la afectarea rinichilor. Această complicație este prevenită prin utilizarea alopurinolului, inhibitor de u xantinooxidază? [5]

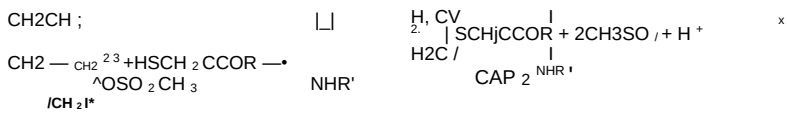
Carmustine. Carmustine. BiCNU, BCNU, NSC- 409962. 1,3-bis(2-cloretil)-1-nitrozuree, este sintetizată prin tratarea 1,3-bis(2-cloroetil)uree cu azotit de sodiu și acid formic“ Este o pulbere albă cu punct de topire scăzut care se schimbă într-un lichid uleios la o astfel de descompunere27°C, este considerată un semn de descompunere. Carmustina este cea mai stabilă în eter de petrol sau pH 4. Il se administrează intravenos, deoarece metabolismul este foarte rapid . diluată cu 27 mL apă sterilă se obține o soluție etanolică 10% ce conține 3,3 mg/mL.

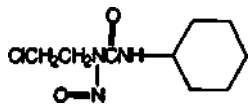
Biotransformarea carmustinei este rapidă și extinsă, cea mai mare parte a dozei fiind recuperată în urină sub formă de metaboliți. Timpul de înjumătățire are un timp de înjumătățire în fază « de 6,1 minute și un timp de înjumătățire în faza de 21,5 minute? [7]

Datorită capacității sale de a traversa bariera hemato-encefalică, carmustina este utilizată împotriva tumorilor cerebrale și a altor tumori (de exemplu, leucemii) care au metastazat la creier. [6]* De asemenea, este utilizat ca terapie secundară în combinație cu alți agenți pentru boala Hodgkin și alte limfoame. Mielomul multiplu răspunde la o combinație de carmustină și pred nizonă. Mielosupresia întârziată este cea mai frecventă și gravă toxicitate. Această afecțiune se dezvoltă de obicei la 4 până la 6 săptămâni după tratament. Trombocitopenia este efectul cel mai pronunțat , urmată de leucopenie. Greața și vărsăturile apar frecvent la aproximativ 2 ore după tratament.

Carmustina se administrează în doză unică prin injecție intravenoasă al l(X) până la 200 mg/ ^{m2} . Un curs repetat nu se face până când elementele sanguine revin la niveluri normale, ceea ce necesită aproximativ 6 săptămâni.

Lomustina. Lomustinc. CceNU. CCNU. NSC-79037, (l-(2-cloretil)|-3-ciclohexil-l-nitrozureea este sintetizată prin tratarea 5-(2-cloretil)-3-nitrozohidantoatului de etil cu ciclohxilaminc, urmată de renilrozarea intermediarului rezultat, |l-(2-cloretil)-2-xilloroetil. Este suficient de stabil pentru a fi administrat pe cale orală. Liposolubilitatea ridicată a lomustincului îi permite să traverseze rapid bariera hematoencefalică. Nivelurile din LCR sunt cu 50% mai mari decât cele din plasmă aceste capsule.





Lomustina

Absorbția orală a lomustincului este aproape completă în 30 de minute. Este transformat rapid în metaboliți *cis*- și ira»r4OH de către microzomii hepatici. Timpul de înjumătățire al medicamentului părinte este de 1,3 până la 2,9 ore, iar concentrația maximă de metaboliți este atinsă la 2 până la 4 ore după administrare.

Lomustina este utilizată împotriva tumorilor cerebrale primare și metastatice și ca terapie secundară în boala Hodgkin recidivată. Cele mai frecvente reacții adverse sunt greața și vărsăturile, trombocitopenia și leucopenia. Ca si in cazul carmustinei, mielosupresia cauzata de lomustina este intarziata. [70]

Doza recomandată de lomustină este de 130 mg/m [2] sau ally la fiecare 6 săptămâni. O doză redusă este administrată pacienților cu funcționare compromisă a măduvei osoase.

Thiotepa, USP. Thiotepa, TSPA, NSC-6396, NN'.N"- trietilen-tiofosforamidă. tris(l-aziridinil)fosfină sulfură, se prepară prin tratarea sulfurei de triclorofosfină cu aziridină [71] și se obține sub formă de pulbere albă, solubilă în apă. Se furnizează în flacoane de 15 mgthiotepa. Se adaugă clorură de sodiu și 50 mg de bicarbonat de sodiu pentru a obține o soluție izotonă . Ambele flacoane și soluțiile trebuie păstrate la 2 până la 8°C.

Nivelurile sanguine de tiotepa scad într-un mod rapid bifazic. Este transformat în TEPA prin desulfurare oxidativă, iar nivelurile de TEPA le depășesc pe cele ale tiotepa la 2 ore după administrare . Are loc și metabolismul aziridinei, cu eliberare de etanolamină.

Thiotepa a fost încercată împotriva unei game largi de tumori și a dat paliare în multe tipuri, deși cu frecvențe diferite. Cele mai consistente rezultate au fost obținute în carcinoamele de sân, ovare și bronhogen și limfoamele maligne. Este un pilon al regimurilor cu doze mari în tratarea tumorilor solide atunci când este urmată de transplantul autolog de măduvă osoasă. De asemenea, este utilizat pentru a controla revărsările intracavitate rezultate din neoplasme. Thiotepa este foarte toxic pentru măduva osoasă, iar hemoleucograma este necesară în timpul terapiei.

Clorhidrat de procarbazină, USP. Clorhidrat de procarbazină , Matulane. MIH. NSC-77213, W-izopropil-o-(2-metilhidrazină)-p-toluamidă. este preparat din N-izopropil-p-toluamidă într-un proces care implică condensarea cu azodicarboxilat de dietil, metilarea cu iodură de metil și bază și hidroliza acidă. [72] Deși este solubil în apă, este instabil în soluție. Sunt furnizate capsule care conțin echivalentul a 50 mg de procarbazină sub formă de clorhidrat.

Procarbazina este absorbită rapid și complet după administrarea orală. Se descompune cu ușurință pe căi chimice și metabolice, cu un timp de înjumătățire de 7 până la 10 minute, pentru a produce specii foarte reactive, inclusiv ionul metil diazoniu, radicali metil, peroxid de hidrogen, formaldehidă și radicali hidroxil.

Procarbazina a demonstrat activitate împotriva bolii Hodgkin. Pentru această afecțiune, este utilizat în combinație cu agenți precum mechioretamina, vincristina și prednison (programul MOPP). Efecte toxice, cum ar fi leucopenia, trombocitopenia. greața și vărsăturile apar la majoritatea pacienților. Apar și efecte neurologice și dermatologice. Este contraindicat consumul concomitent de alcool, anumite medicamente amine și alimente care conțin niveluri ridicate de tiramină. Proprietățile slabe de inhibare a monoaminooxidazei ale procarbazinei pot potența catecolaminele pentru a produce hipertensiune arterială.

Dacarbazina. Dacarbazina, DTIC-Dome, DIC, DT1C. NSC-45388, 5-(3,3-dimetil-1-triazenil)-1 H-imidazol-4 carboxamidă, se prepară prin tratarea sării de diazoniu, preparată din 5-aminoimidazol-4-carboxamidă, cu dimetilamină în metanol. [74] Se obține sub formă de solid incolor până la ivoncoior care este foarte sensibil la lumină. Nu se topește, dar se descompune exploziv când este încălzit peste 250°C. Solubilitatea în apă este bună, dar soluțiile trebuie protejate de lumină. Dacarbazina este furnizata in flacoane care contin fie 100, fie 200 mg. Când sunt reconstituite cu 9,9 și, respectiv, 19,7 ml de apă sterilă, aceste probe dau o soluție care conține 10 mg/ml la pH 3,0 până la 4,0. Astfel de soluții nu trebuie păstrate la 4°C timp de 72 de ore.

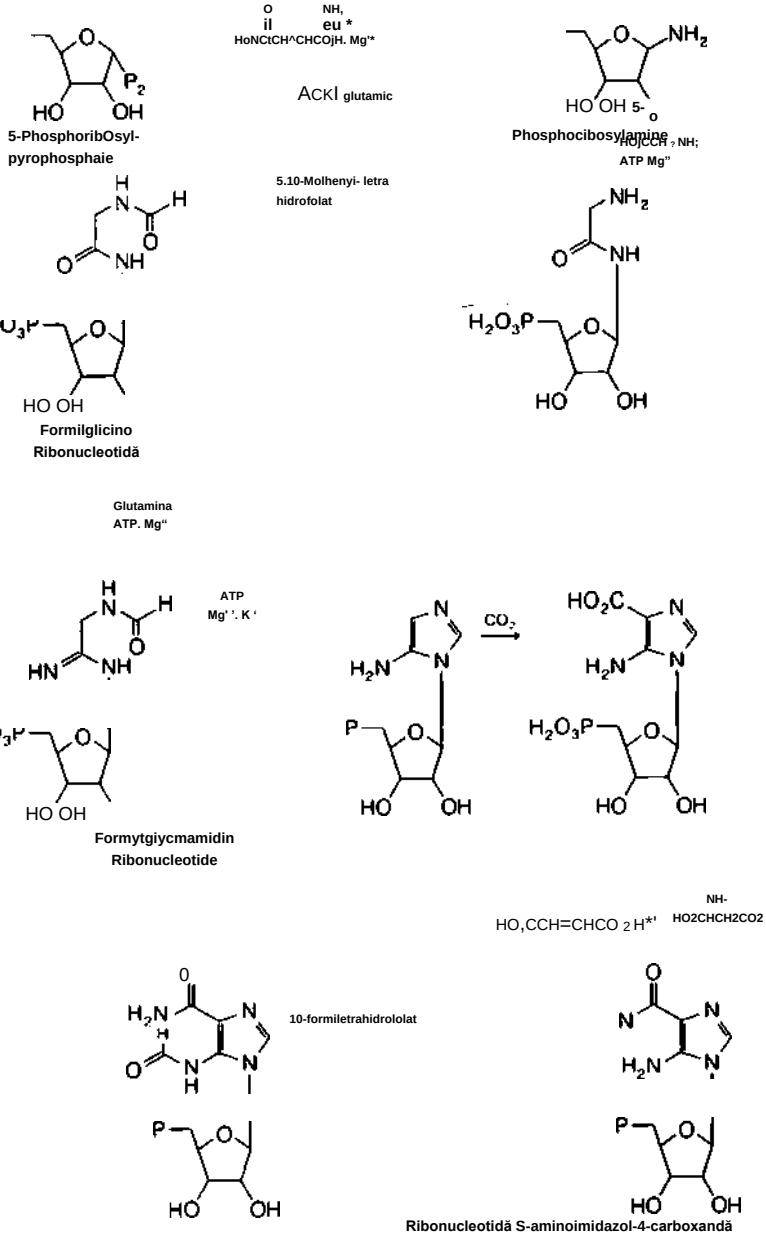
Dacarbazina injectată dispare rapid din plasmă din cauza metabolismului hepatic. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 40 de minute. Excreția se face prin tubii renali, iar în fracțiunea de excreție de 6-hon, 50% din medicament este intact și 50% este metabolitul N-demetilat. [75]

Dacarbazina este indicata pentru tratamentul melanomului malign metasum. [76,77] Combinația cu alte medicamente antinec plastice este superioară utilizării sale ca agent unic. Greața și vărsăturile sunt cea mai frecventă reacție toxică. Leucopenia și trombocitopenia, totuși, sunt cele mai grave efecte. [70] Hemoleucograma ar trebui făcută, iar dacă numărul de kilograme este prea scăzut, terapia ar trebui să fie suspendată temporar. Dacarbazina este folosita si in terapia combinata pentru Hod; boala rudelor.

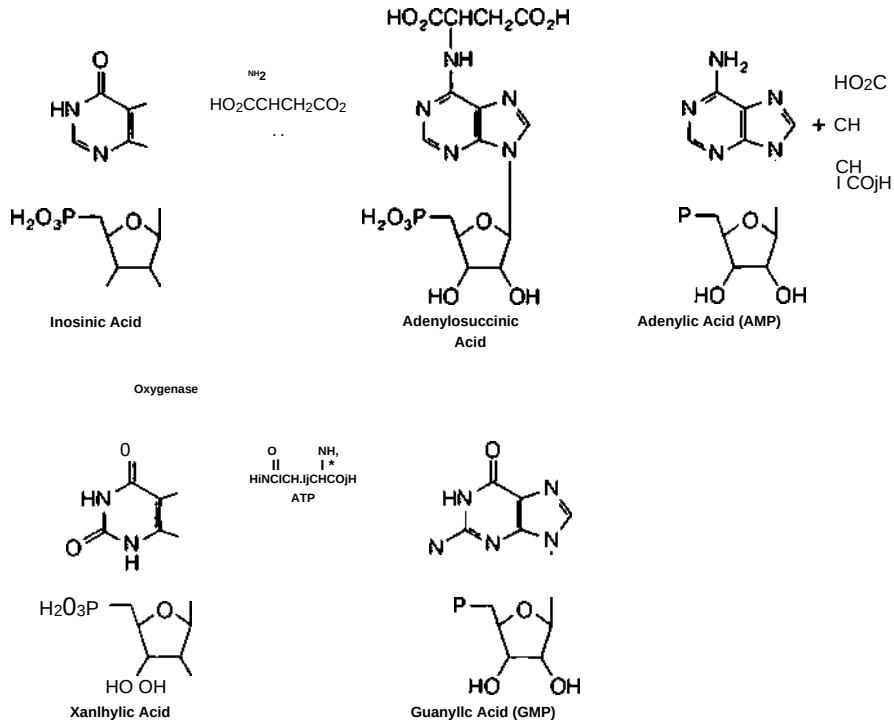
Doza zilnică recomandată este de 2 până la 4,5 mg/kg timp de l zile, cu repetare la intervale de 4 săptămâni. Extravazarea medicamentului în timpul injectării poate duce la dureri severe.

ANTIMETABOLIȚI

Antimetaboliții sunt compuși care împiedică biosinteza sau utilizarea metaboliților celulari normali. Aproape toți agenții chimici sunt legați de metaboliți și cofactori în biosinteza acizilor nucleici. De obicei sunt aproape!) în structură cu metabolitul care este antagonizat. M; antimetaboliții sunt inhibitori ai enzimelor. Ei se pot pieptăna cu site-ul activ ca și cum ar fi substratul sau cofaclo. Alternativ, se pot lega de un reglator alosteric, mai ales când seamănă cu produsul final al unei căi biotetice sub control prin feedback. [6] Uneori, antimetabolitul trebuie transformat biosintetic (an. lizat) în inhibitor activ. De exemplu. Rina 6-mervaptt este convertită în ribonuclco corespunzător, care este un inhibitor puternic al conversiei 5-fosp! bosilpirofosfat în 5-fosforibosilamină, o etapă de control în sinteza de novo a purinelor" [1] "



Schema 12-6 ■ Sinteza de novo a nucleotidelor purinice (simplificată).

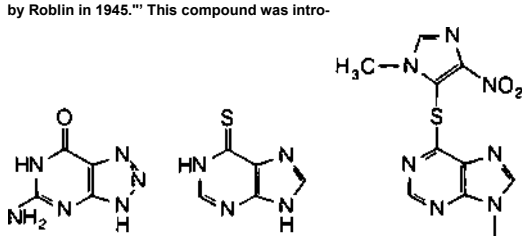


Schema 12-6 ■ ***Continuare.***

Schema 12-6). Un amimetabo)itc şi produsele sale de transformare pot inhiba o serie de enzime diferite. Astfel. 6-mercaptopurina şi anabolicurile sale interacţionează cu peste 20 de enzime . Această multiplicitate de efecte face dificilă decizia care sunt esenţiale pentru activitatea antitumorală.

Anabolicii antagoniştilor de purină şi pirimidină pot fi încorporaţi în acizii nucleici. În acest caz, o parte din efectul lor antitumoral ar putea rezulta din funcţionarea defectuoasă a sintezei macromoleculare ulterioare din cauza acizilor nucleici anormali."

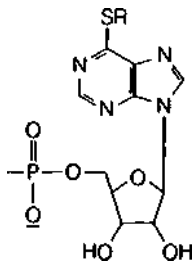
După formularea teoriei anlimetaboliţilor de către Woods şi Fildes în WO.* [21] * [2] " anlimclaboliţi bazaţi pe o au fost preparate o varietate de nutrienţi cunoscuţi. Prima purină an alogue to show antitumor activity in mice. 8-azaguanine, was synthesized by Roblin in 1945."' This compound was intro-



8-Azaguanine 6-Mercaplopunne Azathioprine

dus în studiile clinice, dar a fost abandonat în favoarea unor agenţi mai noi şi mai eficienţi, cum ar fi 6-mereaptopunr şi 6-lioguanina. dezvoltat de Hitchings şi Elion."6 Mercaplopurina a fost sintetizată în 1952" şi s-a dovedit a fi activă împotriva leucemiei umane în următorul an.

Pentru a fi activ împotriva neoplasmelor. 6-mercaptopurina mini să fie convertită în ribonucleotida sa. 6-lioinozinat. byih enzima hipoxanlină-guanină fosforibosiltransferac Neoplasmele cărora le lipseşte această enzimă sunt rezistente la medicamentul [1] 6-Thioinosinale este un inhibitor puternic al conversiei 5 fosforibozilpirofosfatc în 5-fosforibosytai, aşa cum s-a menţionat mai sus. De asemenea, inhibă conversia acidului iirsinic în acid adenilic în două etape: *(a)* reacţia«! acid inozinic cu aspartat pentru a da acid adenilosuccinic ml *(h)* pierderea de acid fumaric din adenilosuccinic atiil' da acid adenilic. [87] În plus, inhibă oxidarea acidului inozinic în acid xanlilic. [88] Modul de acţiune al 6-mercaptopurinei este şi mai complicat de faptul că anabolile r riboză difosfat şi trifosfat sunt, de asemenea, inhibitori ai enzimelor vii, iar trifosfatul poate fi încorporat în ADN şi ARN pentru a inhiba în continuare lanţul de leu. [87] Tot mai complexă este capacitatea 6-tioinosinrului de a acţiona ca substrat pentru o metil transferază care necesită» [1] adcnosilmetionină. care transforma il in 6-mclhrlfci nosinat. Ultimul compus este responsabil pentru anumite activităţi metabolice ale 6-mercaptopurinei. [8] "

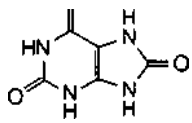


6 Thioinosmate (R = H) 6-Methyllhioinosinate (R = CH_3)

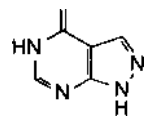
Degradarea metabolică (catabolismul) 6-mercaptopurinei de către guanază dă 6-tioxantina. care este oxidat de xantina oxidaza pentru a produce acid 6-hiouric.'*' Alopurinolul, un inhibitor al xantin-oxidazei, crește atât potența cât și toxicitatea 6-niercaptopurinei. Totuși, importanța sa principală . este ca adjuvant al chimioterapiei deoarece previne toxicitatea renală a acidului uric cauzată de eliberarea de purine din celulele canceroase distruse. Derivați heterociclici ai 6- mcrcaplopurinei. precum azatioprina (Imuran), au fost concepute pentru a o proteja de reacțiile catabolice." [1] Deși azatioprina are activitate antitumorală, nu este semnificativ mai bună decât 6-mercaptopurina. Are un rol important, totuși, este un agent imunosupresor în transplanturile de organe.* [1]

O

Tioguanina este transformată în ribonucleotida sa de către enzima de

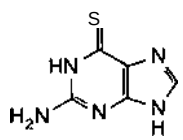


6-Thiounc Acid



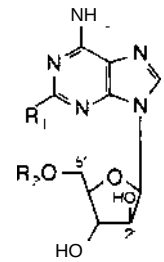
Allopurinol

trestie care acționează asupra 6-mcrcaptopurinc. Este transformat în continuare în di- și trifosfați. [12] Aceste specii inhibă CM din aceleași enzime care sunt inhibate de 6-mercapto-suhne. Thioguaninc este, de asemenea, încorporat în ARN, iar metabolitul său i-deoxi este încorporat în ADN. Semnificația acestor acizi nucleici „fraudulenti" în letalitatea pentru neofsme este incertă."



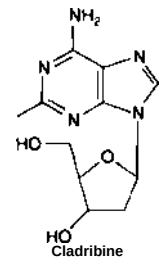
6 Tioguanină

Adenina arabinozida (Vidarabine) a fost preparată mai întâi prin sinteza rbcmtcal'" și ulterior izolat din culturi de *wptomyces antibioticus."** Are un zahăr. i>-arabinoza. •fishisepimeric cu n-riboză în poziția 2'. Aceasta structură! schimbarea îl face un inhibitor competitiv al ADN-ului poli-W* În plus față de activitatea sa antincoplastică, adenina ailunozidă are o acțiune antivirală puternică. Adenina arabinozidă, _d unii dintre derivații săi sunt limitate în antitumoral [1] tfal Insensibilitate la adenozin deaminaza. Această enzimă le transformă în derivați de hipoxantină arabinozidă. i\ rezistența anumitor tumori se corelează cu nivelurile lor de adenozin deaminaza." [7]



R - R_1 - H Vidarabme
R = FR > = HOPO ;. Fludatabină

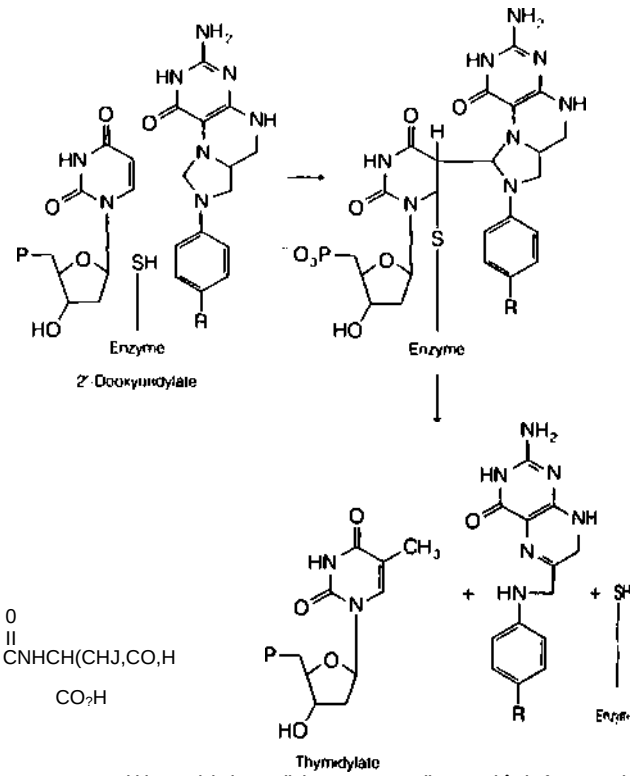
Spre deosebire de susceptibilitatea adenozin arabinozidei la adenozin deaminaza, derivatul său 2-fluor, tludarabinc. este stabil la această enzimă. Fludarabina este preparată ca 5'-monofosfat. Fludarabina are activitate gxd împotriva LLC. Il este transformat în trifosfatul corespunzător." [1] care inhibă ribonucleotid reductaza."" 2-Cloro-2'-deoxiadenozina (cladribină) este, de asemenea, rezistentă la adenozin deaminaza. Este fosforilată în celule la trifosfat de citidin kinaza, iar trifosfatul necesar pentru repararea ADN-ului." [111] Cladribina este foarte eficientă împotriva leucemiei cu celule păroase.



Cladribine

Invenția 5-fluorouracilului ca antimetabolit al uracilului de către Heidelberger în 1957 a oferit unul dintre cele mai importante exemple ale noastre de proiectare rațională a medicamentelor. [11] „ Pornind de la observația că în anumite tumori uracilul a fost folosit mai mult decât acidul orotic, precursorul major al tezei biosinezei de pirimidină a acidului nucleic în țesutul normal, el a decis să sintetizeze un antimetabolit al uracilului cu o singură modificare a structurii. A fost aleasă poziția 5 pentru un substituent care să blocheze conversia s-chemidilatului în s-chemidilat. scăderea biosintezei ADN-ului a fost ales ca substituent, deoarece aciditatea crescută cauzată de efectul său inductiv era de așteptat ca moleculă să se îndepărteze puternic de enzime, deoarece 5- fluorouracilul a devenit în curând unul dintre cei mai răspândiți agenți antincoplastici - dependente de doză și de program. Acestea includ mielosupresie la administrarea de holus și mucozită la perfuzii prelungite.

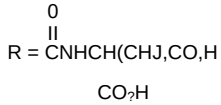
5-Fluorouracilul este activat prin anabolism la acidul 5-tluoro-2 deoxiuridilic. Această conversie poate avea loc pe două căi. Într-un singur traseu. 5-fluorouracilul reacționează cu riboza-1 fosfat pentru a da ribozida sa, care este fosforilată de uridin kinaza."'■ Compusul rezultat, acidul 5-luorouridilic, este



Schema 12-7 ■ Conversia uridilatului în timidilat.

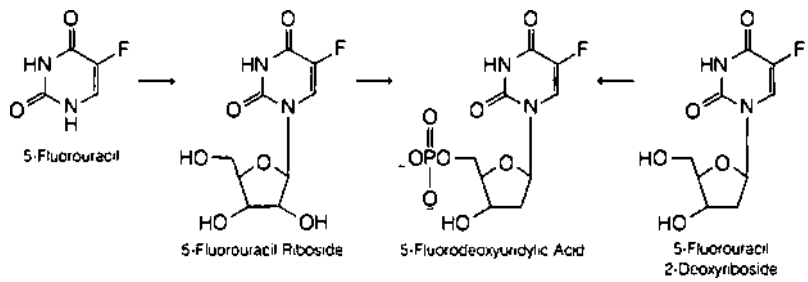
transformat în derivatul său 2'-deoxi de către ribonucleotidă reductază. 5-muorouracilul poate fi, de asemenea, transformat direct în acid 5-fluorouridilic de către o fosforiboziltransferază, care este prezentă în anumite tumori."" O alternativă farmaceutică bazată pe 5-fluorouracil este 2-deoxiribozida (floxuridină) a acestuia."" Acest compus este fosforilat de 2'-dinoxinauriză.

Acidul 5-Huoro-2'-deoxiuridilic este un inhibitor competitiv puternic al timidilat sintetazei, enzima care transformă acidul 2'-deoxiuridilic în acid timidilic. Acest blocaj este probabil principalul efect letal al 5-fluorouraeilului și al me- taboliților săi. „ [u] În reacția de inhibare, gruparea sulfhidril

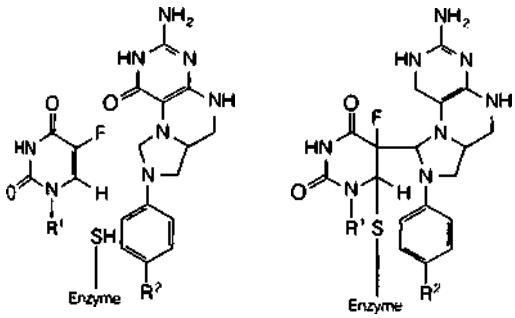


a unui rest de cisteină din enzimă se adaugă la 6 pozitiv al fragmentului de fluorouracil. Poziția 5 se leagă apoi (grupa de metilen ulei de 5,10-inetetrahidrofolat. De regulă, această etapă ar fi urmată de transferul hidrogenului de uracil la gruparea metilen, rezultând: formarea de timidilat și dihidrofolal: totuși. Acidul 5-fluoro - 2'-deoxiuridic este un inhibitor de [K] "

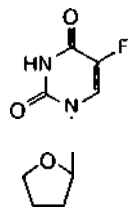
Enzima care determină viteza în 5-tluorouracil catabolic este dihidropirimidinc dehidrogenaza. Inhibarea lui Ibisa



nme hy 5-ethynyluraeil crește curba de timp a concentrației plasmatice a 5-fluorouracilului suficient pentru a-și crește indicele terapeutic de două până la patru ori.

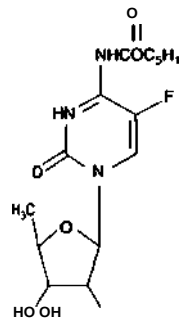


Derivatul tetrahidrofuranil al 5-fluorouracilului. tegafur (Florafur). a fost pregătit în Rusia. [1] "' [1] Este activ în mediul clinic și mai puțin ntelosupresiv decât 5-fluorouracil. Are totuși toxicitate gastrointestinală și SNC. Tegafurul este metabolizat lent la 5-fluorouracil; astfel, poate fi considerat un promedicament. [11,7]

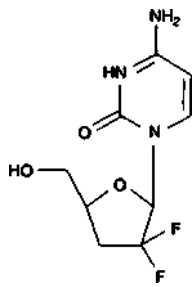


Tegafur
(Florafur)

Capecitabina a fost concepută în mod rațional ca un precursor de 5-fluorouracil activat de mliuntor tumoral selectiv. care ar k mai putin probabil sa produca diaree severa. Este un derivat carbamat al 5'-deoxi-5-fluorocitidinei. Pe administrare orală. este transformată în 5'-deoxi-5-fluorocitidină de către cytidin deaminaza. care este în concentrație mai mare în multe cronometre decât în majoritatea țesuturilor normale, cu excepția ficatului. Activarea la speciile citotoxice de către timidin fosforilază are loc de preferință la locurile tumorale. [108] De- ■?* acest proces complex de activare, capecitabina încă ex- Skls unele dintre toxicitățile semnificative ale 5-fluorouracilului.



Capecitabine

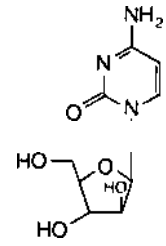


Gemcitabine

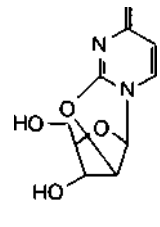
În gemcitabină, atomii de fluor înlocuiesc gruparea hidroxil și atomul de hidrogen în poziția 2' a citidinei. [1] "" După anabolismul său la metaboliți difosfat și trifosfat, gemcitabina inhibă ribonucleotid reductaza și concurează cu 2'-deoxicitidină trifosfat pentru încorporarea în DN A. Aceste efecte produc citotoxicitate specifică ciclului celular. Gemcitabina a devenit un tratament de primă linie pentru pancreasul aden lixal avansat și metastatic.

Trifluorotimidină (Trifluridine> a fost concepută de Heidel Berger ca un antimetaholit al timinei. [1] " [1] Rihozida este esențială deoarece celulele mamiferelor nu pot transforma mina ta și anumiți analogi în timidină și analogii săi. Timidin kinaza transformă triluorotimidina în acidul trifluorotimidinic , [care] este un potent inhibitor al timidilicului sintetizei. " [1] Spre deosebire de stabilitatea celor mai multe grupări trifluor metil, cea a acidului trifluorotimidilic este extraordinar de labil. Reacționează cu glicina pentru a da o amidă la pH neutru. [1 "'] Studiile cinetice au arătat că această reacție implică un atac nucleofil inițial în poziția 6. urmată de pierderea de HF, apoi adaugă gruparea difluoroetil11 foarte [reactivă] Urmează acest grup și hidroliza celor doi atomi de fluor rămași (Schema 12-8) .

Arabinozida de citozină a fost sintetizată în 1959 [1] „și ulterior găsită ca produs de fermentație". [1] Structura sa este remarcabilă prin faptul că fragmentul de arabinoză este epimeric în poziția 2' cu riboză. Această modificare, după anabolism la trifosfat . determină inhibarea conversiei acidului citidilic în acid 2'-deoxicitidilic." [1] Timp de un număr de ani, această inhibare a fost transformată în principalul mod de acțiune al citozin-arabinozidei trifosfat; cu toate acestea, s-a demonstrat recent că diferite dezoxirihonucleozide au fost la fel de eficiente ca şi citozin-arabinozide-celulare în reducerea nivelului de citozin-arabinozide celulare." [5] Alte moduri de acțiune includ inhibarea ADN polimerazei [1] "' dependentă de ADN și codificarea greșită după încorporarea în ADN și ARN." [7] Citozin arabinozid este ușor transportat în celule și fosforilat hideoxicitidin kinaza. Acționează predominant în faza S a ciclului celular. Rezistența celulelor tumorale se bazează pe niveluri scăzute de deoxicitidin kinază și pe elaborarea deaminazelor care convertesc citozin arabinozid în uridin arabinozid. [118] Citidin deaminaza parțial purificată este inhibată de tetrahidrouridină. [119]

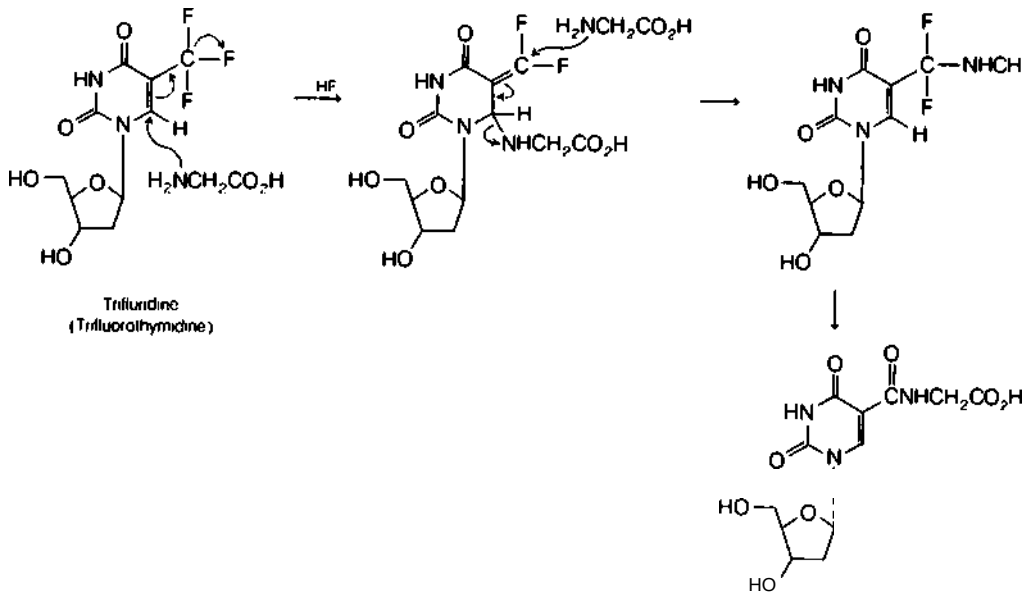


Citarabină (Citozin
arabinozid)



Ancitabine
(Cyclocytidine)

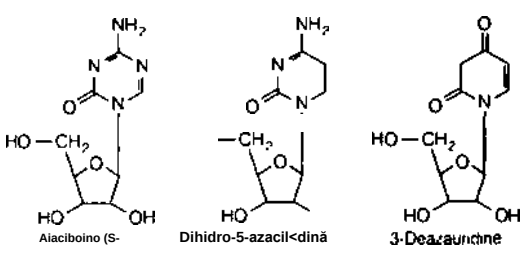
Un nou analog al citozinei arabinozide este ciclocitidina (ancitabina). Acest analog aparent este un promedicament care este transformat lent în citozină arabinozidă. Se raportează la



Schema 12-8 ■ Reacţia trifluorotimidinei cu glicina

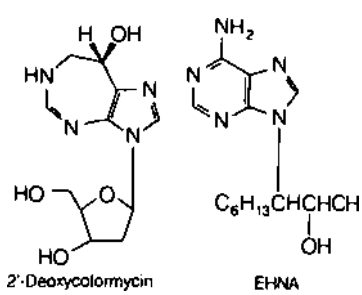
să fie rezistent la dezaminare şi să aibă un indice terapeutic mai bun decât compusul de bază. [1:0]

Un număr de analogi nucleozidici de pirimidină au mai mult sau un azot mai puţin în inelul heterociclic. Ele sunt cunoscute sub denumirea de nucleozide de azapirimidină sau deazapirimidină. 5- Azacitidina a fost sintetizată în 1964 de S6rm în Cehoslovacia 121 [9i] mai târziu a fost izolată ca antibiotic de către Hanka. [122] Modul de acţiune al acestui compus este complex, implicând anabolism la derivaţi de fosfat şi deaminarea la 5-azauridină. În anumite sisteme tumorale, este încorporat în acizii nucleici, ceea ce poate duce la citirea greşită."* [2] Unul dintre efectele sale principale este inhibarea orotidilat decarboxilazei (Schema 12-9). care previne noua sinteza de nucleotide pirimi dine. [124] Rezistenţa tumorală se bazează pe fosforilarea scăzută a nucleozidei, scăderea încorporării în acizii nucleici şi creşterea activităţii ARN şi ADN-polimerazei. [12] „Alţi antagonişti nucleozidici de pirimidină care au primit studii clinice includ dihidm-5-azacitidina şi 3-deazauridina." [1]

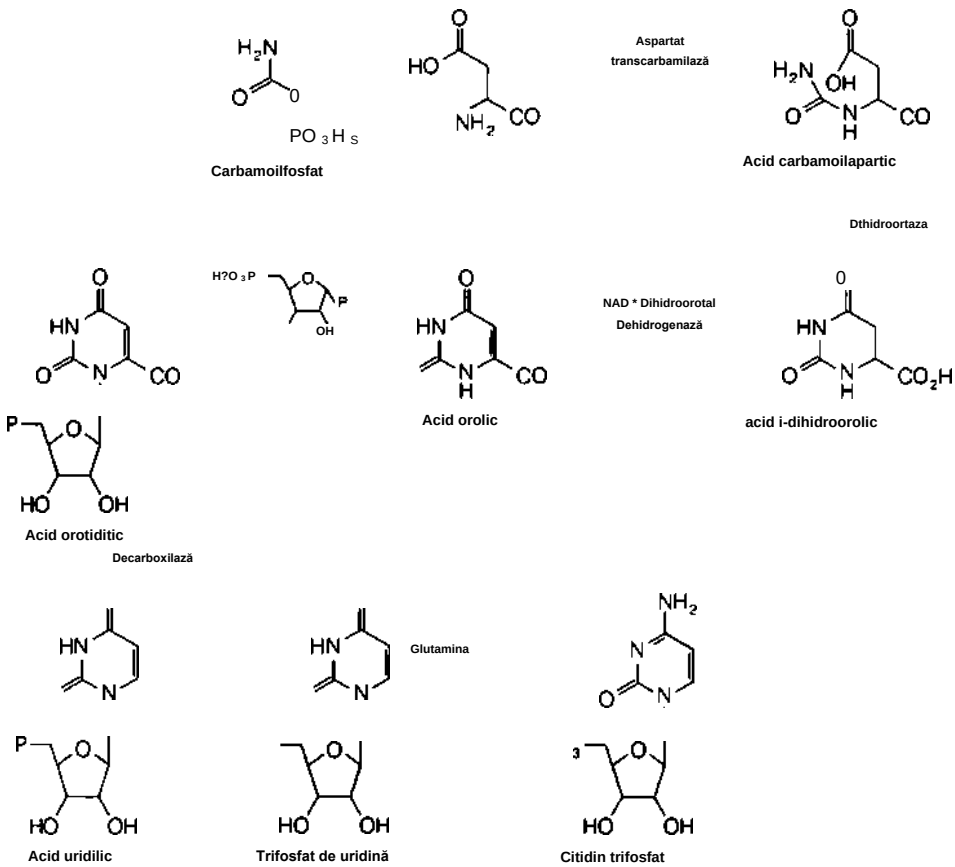


Rezistenţa la antimetaboliţi de purină şi pirimidină, cum ar fi adenozin arabinozid şi citozin arabinozid, de către celulele neoplastice care produc deaminaze a stimulat o căutare

pentru compuşi care ar putea inhiba aceste deaminaze. În teorie, un inhibitor puternic de deaminază ar produce o sinergie; efect tic asupra activităţii antitumorale a antimctabolic. chiar dacă s-ar putea să nu fie activ în sine. Două tipuri de inhibitori ai deaminei au apărut recent. Un tip este purina; analog în care inelul pirimidinic a fost extins la un inel cu şapte atomi. Primul exemplu al acestui tip: a fost 2'-deoxicoformicina (pentostatin), o parte neobişnuită de nud produsă în aceleaşi culturi ca antibioticul f«-micina. [12] " A sinergizat puternic acţiunea formiatului împotriva organismelor care produc deaminaze. În studiile clinice a arătat un efect sinergic asupra activităţilor <1 adenin arabinozid şi citozin arabinozid. Un inhibitor de adenozin deaminazei de tip secotil are porţiunea de adeniră neschimbată, dar este modificată în moi de riboză. Astfel de modificări au fost concepute pentru a sonda locul activ al enzimei şi pentru a profita de bindir puternic. la regiunile lipofile adiacente. [127] EHNA este un exemplu de inhibitor conceput raţional.

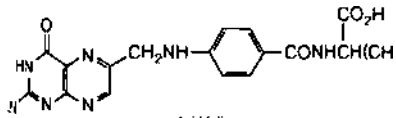


După descoperirea acidului folic, un număr de analogi bazaţi pe structura sa au fost sintetizaţi şi testaţi ca antic

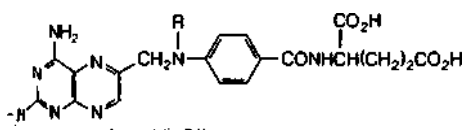


Schema 12-9 ■ Sinteza de novo a nucleotidelor de pirimidină (simplificată)

tWites. Derivatul N'^melhil al acidului folic a fost găsit ca antagonist al fasolei, dar nu a avut activitate antitumorală. În cele din urmă a fost găsită activitate antituc pentru 4-amino-4-deoxide-oulve. aminopterina. și omologul său N'"-metil, meto-itulc (amethopterină). [128]



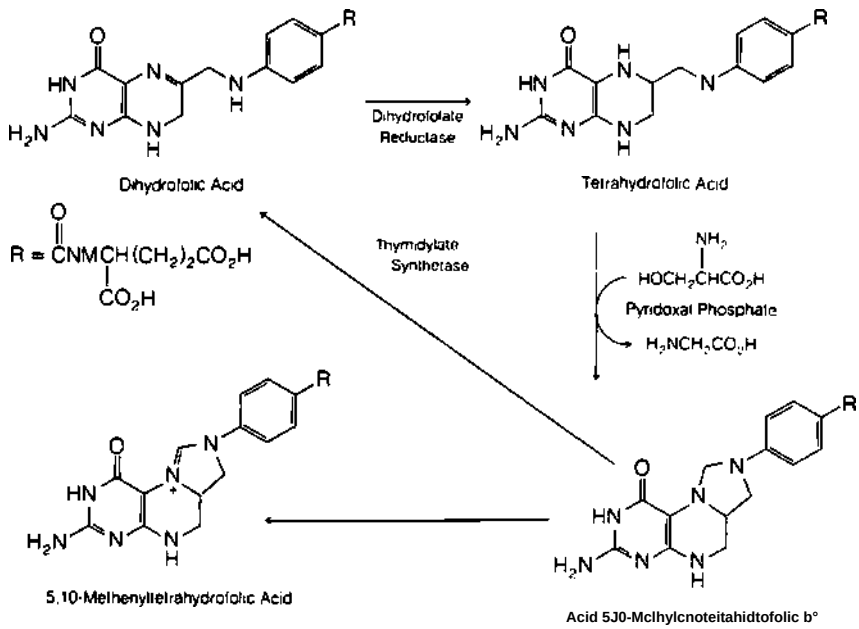
Acid folic

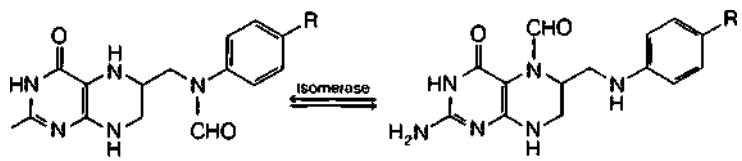


Ammoptetin, R-H
Metotrexat. R » CH_3

Metotrexatul și compușii înrudiți inhibă enzima dihidrofolat reductază. Ei se leagă atât de ușor de acesta încât inhibarea lor a fost numită *pseudoireversibilă.* Baza acestei forțe de legare este în inelul diaminopirimidinic, care este protonat la pH fiziologic. La pH 6. metotrexatul se leagă stoichiometrica de dihidrofolat reductază (K ₜ lO'^M). dar la pH mai mare legarea este mai slabă și competitivă cu substratul. [121,]

Antagoniștii acidului folic ucid celulele prin inhibarea sintezei ADN-ului în faza S a ciclului celular. Astfel, ele sunt cele mai eficiente în faza de creștere logaritmică. [1 ' "] **Efectul lor asupra sintezei ADN-ului rezultă parțial din inhibarea dihidrofolat-reductazei, care epuizează rezervorul de acid tetrahidrofolic. Acidul folic** [este] **redus treptat la acid dihidrofolic și acid tctrahidrofolic, cu reductaza dihidrofolică considerată că catalizează ambele etape . într-o reacție care necesită fosfat de piridoxal, pentru a da *N[/].N'[0]*- acid metilen tetrahidrofolic. Ultimul compus se transferă**





Schema 12-10 ■ Interconversii ale derivaţilor acidului folic.

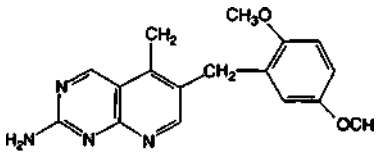
o grupare metil la 2'-dcoxiuridilat pentru a da timidilat într-o reacţie catalizată de timidilat sintetaza. Acidul dihidrofolic este generat în această reacţie şi trebuie redus înapoi la acid tetrahidrofolic înainte de a putea fi sintetizată o altă moleculă de timidilat. Parţial, prin efectul lor de limitare a sintezei de timidilat, analogii acidului folic previn sinteza ADN-ului şi ucid celulele. Acest efect a fost numit *moarte fără timin."* [2]

Inhibarea dihidrofolat reductazei produce alte limitări asupra biosintezei acidului nucleic. Titus, acidul A^jV^-mcthylen tetrahidrofolic este oxidat la derivatul metanil corespunzător, care dă acid iV [Iu] -formiltctrahidrofolic la hidroliză (Schema 12-IO). Ultimul compus este un donor de formil la 5-aminoimidaz.ole-4-carboxamidă ribonu cleotidă în biosinteza purinelor. [1] " Acidul TV-formiltetrahidrofolic , cunoscut şi sub denumirea de factor leucovorin şi citrovorum , este interconvertibil cu analogul N [Io] -formil prin intermediul unei reacţii catalizate de izomcrasc. Poartă gruparea formimino pentru biosinteza glicinei. un precursor al formiminoglicinei.
terapie" cu metotrexat. Previne efectele letale »1 metotrexat asupra celulelor normale prin depăşirea blotlal-ului producţiei de acid tetrahidrofolic. În plus, inhibă lk transportul activ de metotrexat în celule şi stimulează efluxul acestuia. [1] "

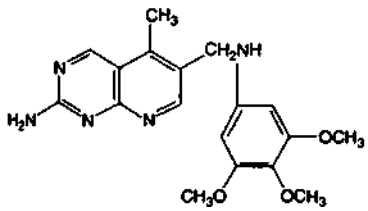
Recent, s-a demonstrat că administrarea de timidină cu amestec de trexat la şoareci purtători de leucemie LI 210 a crescut timpul lor de viaţă. Această constatare contrazice ideea că deficienţa de Ihyram este cel mai letal efect al metotrexatului asupra morţii. Acesta sugerează că blocarea biosintetorului purinelor ar putea avea efecte mai mari asupra celulelor tumorale decât asupra celulelor noma. [1] " În consecinţă, administrarea de timidine ar putea proteja celulele normale în raport cu plafonul tumoral. Din păcate, utilizarea unor astfel de teste de salvare cu timidină a fost dezamăgitoare.

Numeroşi compuşi strâns legaţi de metotreu. au fost preparate şi testate împotriva neoplasmelor, variaţiile structurale ft, cum ar fi alchilarea reducerii parţiale a amino gntp şi îndepărtarea sau relocarea azotului helerocy Jr, duc la scăderea activităţii. Piritrexiin şi mtn.

ttexate sunt analogi ai metotrexatului în care unul sau doi azoți din ciclul piridinic sunt înlocuiți cu atomi de carbon, iar lanțul de acid benzoil glutamic este înlocuit cu o grupare mai lipofilă. Ca și metotrexatul, ambii compuși inhibă dihidrofolat reductaza; cu toate acestea, ei nu interacționează cu sistemul de transport redus de folați utilizat de metotrexat. În consecință, ele sunt active in vitro împotriva unor forme de rezistență la metotrexat. Lipofilitatea lor crescută permite transportul rapid prin difuzie simplă. [1, 7, 1,8]



Piritrexim



Tnmetrexat

Deși situsurile active ale reductazelor dihidrofolice din coadă și celulele neoplazice sunt identice. Baker propus la regiunile adiacente site-urilor active ale acestor enzime noapte diferă. El a proiectat inhibitori pentru a profita de diferențele :e<e, oferind astfel specificitate speciei. Unul dintre inhibitorii i«, cunoscut sub numele de „antifolul lui Baker". prezintă activitate • împotriva tumorilor experimentale care sunt rezistente la • metoat?"

Glutamina și glutamatul sunt donatorii celor trei și „•atomi de azot ai purinelor și ai grupărilor cu două amino (guanina.' [40.] Ele contribuie, de asemenea, cu atomul de trei azot și cu gruparea amino a citozinei [141] (Schemele 12-6 și 12 [11)].

nutrient pentru celulele normale, multe tumori depind de sursele exogene ale acestuia. Aceasta oferă o justificare pentru acțiunea selectivă a agenților care interferează cu absorbția, biosinteza sau funcțiile glutaminei.

În 1954. azaserina a fost izolată dintr-o specie *de Streptomyces* . [142] S-a descoperit că antagonizează multe dintre procesele metabolice care implică glutamina, cel mai important efect fiind conversia ribonucleotidei de formil glicină în ribonucleotide de formiglicinamidină (Schema I2-6).' [4] ' Un compus înrudit. 6-diazo-5-oxo-t.-norleucina (DON), a fost izolată în 1956 și s-a dovedit că produce un antagonism similar . [144] Un studiu care a implicat incubarea cu [^{14C}]azaserina urmată de digestia cu enzime proteolitice și hidroliză acidă a produs S-[^{14C} |carboximetilcisteină, care a arătat că azaserina a reacționat covalent cu o grupare sulfhidril a cisteinei de pe enzimă. [145] DON este un inhibitor mai puternic decât azaserina al acestei enzime și al enzimei care transformă nucleozidele de uridină în nucleozide citidină. [146] Deși ambii compuși prezintă o activitate antitumor bună la modelele animale, ei au fost în general dezamăgitori în studiile clinice.

Produse

Mercaptopurina, USP. mercaptopurina. purinetol. 6- mercaptopurina. 6MP. Leukerină. Mercaleukin. NSC-755. 6- purinetiol. se prepară prin tratarea hipoxantinei cu pentasulfură de fosfor' [47, 1470] și se obține sub formă de cristale galbene ale monohidratului. Solubilitatea în apă este slabă. Se dizolvă în alcalii diluate, dar suferă o descompunere lentă. Sunt furnizate comprimate marcate de 50 mg. Formularea injectabilă este în flacoane care conțin 500 mg de sare de sodiu a 6-mercaptopurinei. care se reconstituie cu 49,8 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile. USP.

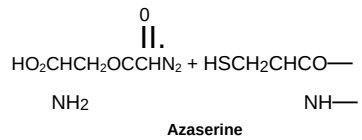
Mercaptopurina nu este activă până când nu este anabolizată la nucleotida fosforilată. În această formă, concurează cu ribonucleotidele endogene pentru enzimele care convertesc acidul ino sinic în ribonucleotide pe bază de adenină și xantină. În plus, este încorporat în ARN. unde inhibă sinteza ulterioară a ARN-ului. Unul dintre principalii săi metaboliți este ribonucleotida 6-metilmercaptopurină, care este, de asemenea, un inhibitor puternic al conversiei acidului inozinic în purine. [148]

În ciuda absorbției slabe, a biodisponibilității scăzute și a metabolismului de primă trecere de către ficat, mereaptopurina are activitate orală . Nivelurile plasmatice maxime de aproximativ 70 ng/mL arc au atins I to

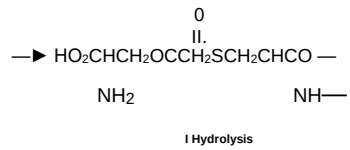
La 2 ore după ingestia unei doze orale de 75 mg/nr. După o injecție în bolus, nivelurile plasmatice de 5.000 ng/ml sunt atinse în câteva minute. Excreția renală este rapidă. Mercaptopurincul este metabolizat prin S-mctilare urmată de 8-hidroxilare. De asemenea, este oxidat la acid 6-tiouric.

Mercaptopurina este utilizată în principal pentru tratarea leucemiei acute . Copiii răspund mai bine decât adulții. [49] Principalul efect toxic este leucopenia. Trombocitopenia și sângerarea apar la doze mari. Deoarece leucopenia este întârziată, trebuie să întrerupeți temporar medicamentul la primul semn de scădere anormal de mare a numărului de celule albe.

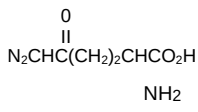
Doza tolerată variază în funcție de pacient. Alo purinolul potențează efectul mercaptopurincului prin inhibarea metabolismului acestuia. Totuși, își crește și toxicitatea. Dacă allopurinol este administrat pentru potențarea sau reducerea hiperuricemiei care rezultă din uciderea celulelor leucemice, dozele de mercaptopurinc trebuie scăzute. [50]



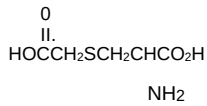
Azaserine



I Hydrolysis



DON



Tioguanină, USP. Tioguanina.Tioguanina Tabloic. 6-tioguanină. TG. NSC-

752, 2-aminopurinc-6-tiol, este preparat prin tratarea guaninei cu pentasulfură de fosfor în piridină. Sunt furnizate comprimate [de 5] ' Scored de 40 mg. Thiogua nouă orală este slab absorbită. O formă injectabilă este furnizată în flacoane de 75 mg. Se reconstituie prin adăugarea a 5 ml de clorură de sodiu pentru injecție. USP.

Tioguanina este transformată de hipoxantin-guanin fosforibozil transferaza într-o formă de nucleotide care inhibă o serie de reacții în sinteza ARN și ADN, inclusiv activitatea amidotransferului de fosforibozil pirofosfat. enzima initiala implicata in biosinteza purinelor.' [52]

Anabolitul 2'-dcoxiriboză trifosfat al tioguanincului este încorporat extensiv în ADN în locul substratului natural. Tioguanina este metabolizată în metiltioguanină, acid tiouric, metiltioxantin și tioxantin.

Thioguaninc este utilizat în tratarea leucemiei acute, în special în combinație cu citarabina. [55] Există rezistență încrucișată între tioguanină și mercaptopurinc. Efectul toxic principal este deprimarea întârziată a măduvei osoase, care are ca rezultat leucopenie și în cele din urmă trombocitopenie și sângerare.

Doza inițială uzuală este de 2 mg/kg zilnic pe cale orală. Dacă nu există nicio ameliorare clinică sau leucopenie după 4 săptămâni, doza este crescută la 3 mg/kg pe zi. Spre deosebire de mercaptopurina, tioguanina poate fi continuată în doza obișnuită atunci când alopurinolul este utilizat pentru a inhiba formarea acidului uric .

Cladribine. Cladrihine. Leustatină, 2-CdA, NSC-1050 14-F. 2-clorodeoxiadcnozina. 2-clor-2'-deoxi-^-o-adenozină. se prepară printr-o procedură în mai multe etape din 2,8-dicloradcnină și o-xiloză.' [54] și este furnizat sub formă de soluție sterilă de 1 mg/mL în clorură de sodiu 0,9% pentru injecție. USP. Doza dorită este îndepărtată din flacon și diluată cu soluție salină normală pentru perfuzie timp de 24 de ore. Aceste soluții sunt stabile timp de 72 de ore. Perfuzia se continuă timp de 5 până la 7 zile.

S-au găsit timpi de înjumătățire de 35 minute (a) și 6,7 ore (jS) pentru cladribină. [55] Este complet eliminată din plasmă în 1 până la 3 zile după oprirea perfuziei. Cladrihina este fosforilată în celule la trifosfat activ de către dcoxicitidinc kinaza. Acționează prin inhibarea mai multor enzime necesare pentru repararea ADN-ului și este rezistent la adenozin deaminaza.

Aprobarea actuală a FDA pentru cladrihină este leu kemia cu celule păroase. în care prezintă un procent foarte mare de răspunsuri complete, chiar și la pacienții pretratați. [56] Are activitate într-o varietate de alte boli maligne limfoide. Toxicitatea limitativă la majoritatea pacienților este o scădere temporară a neutrofililor . care de obicei duce la infecții. Există, de asemenea, o suprimare prelungită a limfocitelor helper.

Fosfat de fludarabină. fosfat de fludarabină. Hu- dara. 2F-ara-AMP. FLAMP. NSC-312887. 9-^-o-arabino-furanozil-2-fiuoroadenozină 5'-motiofosfat. Se prepară prin tratarea fludarahinei cu fosfat de trietil și oxiclorură de fosfor". [57] și este furnizat în flacoane de 6 tnLsterik care conțin 50 mg de fosfat de fludarahină. 50 mg de manitol și hidroxid de sodiu pentru a ajusta pH-ul la 7,7. Flacoanele intacte trebuie păstrate la 2 până la 8°C. Fiecare flacon a fost reconstituit cu 2 ml de apă sterilă; această soluție este stabilă timp de 8 ore la 25°C. Ar trebui aruncat după acest timp, deoarece flaconul nu conține agent antibacterian. Administrarea se face prin perfuzie intravenoasă scurtă sau o doză de încărcare rapidă. infuzie continuă.

După perfuzie, fosfatul de fludarabină este rapid forilat de fosfatazele serice și transformat în 2-llu oroadenosinc arabinozid (2-FLAA). Nivelurile de 2-FLAA scad biponcțial, cu timpi de înjumătățire de 0,6 și 9,3 ore. 2-FLAA intră în celule printr-un proces mediat de purtători și! suferă fosforilare intracelulară de către deoxicitidinr kinaza la forma activă. 2-F-ara-ATP.' [w]

Fosfatul de fludarahine are activitate bună în LLC. În studiile clinice, ea arată, de asemenea, activitate împotriva limfoamelor de grad scăzut și a micozei fungoide. Efectul colțului limitator al dozei este mielosupresia. Gastrointestinale și CNStov. apar de asemenea.

Fluorouracil, USP. Fluorouracil, Fluorouracil Ampul-. Fluoroplex. Efudex. 5-FU. 5-fluor-2,4(l/.3W)-pyr™.i inedion. 2,4-dioxo-5-fluorpirimidinc. se prepară prin densarea bromurii de S-ctilizotiouronium cu sarea de potasiu (enolatul) de etil 2-fluor-2-formilacctatc. Receoilr prepararea fluorouracilului prin fluorurare directa a uni a fost demonstrata. [159] Fluorouracil este furnizat în 10-ntlir-puls care conțin 500 mg de fluorouracil într-o soluție de apă la pH 9. Aceste ampule trebuie păstrate la temperatura camerei și ferite de lumină. Formulările topice ale limn*cil sunt soluția Efudex, care conține 2 sau 5% fluorouni. compus cu propilenglicol, tris<hidroximetil aminometan, hidroxipropil celuloză, metil și prop parabeni și cdetat de disodiu și cremă Efudex, st?' conține 5% fluorouracil într-o bază de cremă de dispariție conținând vaselină albă, alcool stearilic, polisorbat de propilenă ghv 60. și metil și propilparabeni.' [6] "

Fluorouracilul este anabolizat la 2'-dezoxiribosc mo; fosfatul, un inhibitor puternic al timidilat sintetazei, este, de asemenea, transformat în trifosfat de fluoruridină, cu l încorporate în ARN și ADN."“ Există specificitate fazei cy-e celulare pentru faza S.

Nivelurile plasmatice ale fluorouracilului sunt neregulate după praful oral. Niveluri plasmatice ridicate sunt obținute după administrarea parenterală. dar caracteristicile farmacocinetice nu sunt liniare. Fluorouracilul este metabolizat pe scară largă în ficat. principalul metabolit este dihidrofluorouracil.' [6] ' Cea mai mare parte a dozei adir i istcrcd este excretată în urină sub formă de «-fluor-^-alanină

Fluorouracilul este eficient în managementul paliativ al carcinomului de sân, colon, pancreas, rect și stomac la pacienții care nu pot fi vindecați prin intervenție chirurgicală sau alte mijloace." [2] Formulările topice sunt utilizate cu „ săruri favorabile pentru tratamentul keratozelor premaligne ale pielii și carcinoamelor bazocelulare superficiale." Leu kopenia urmează de obicei fiecare curs de terapie, cel mai scăzut număr de globule albe aparând între zilele 9 și 14 după primul curs. Pot apărea hemoragii gastrointestinale și chiar pot fi fatale. Stomatită, cofagofa- qngite. diareea, greața și vărsăturile sunt observate frecvent: apar și alopecie și dermatită. Terapia trebuie întreruptă dacă leucopenia sau toxicitatea gastrointestinală devin slabe. Administrarea locală este contraindicată la pacienții care dezvoltă hipersensibilitate. Expunerea prelungită la radiațiile ultra- siolete poate crește intensitatea reacțiilor inflamatorii topice.

floxuridină, USP. Floxuridină. FUDR. fluorodeoxiuri- Jinc. NSC-27640, 2'-deoxi-5-fluoruridinc, 1-(2-dcoxi-o-nbofuranozil)-5-nuorouracil. Acest compus este preparat prin ■ondensarea monomercuri-5-fluorouracil cu clorură de 3,5-di-Op-laluil-2-deoxirribosil-1 urmată de hiolysk alcalin [1] „ Se furnizează în flacoane de 5 ml conținând SOO mg »1 floxuridină prin adăugarea de powdridină sterilă. apa. Soluțiile rezultate ■se vor păstra la frigider nu mai mult de 2 încercări.

Floxuridina este utilizată pentru ameliorarea adc- trarcinomului gastrointestinal metastatic la ficat la pacienții care sunt considerați incurabili prin intervenție chirurgicală sau prin alte mijloace." [5] Se administrează prin perfuzie intra-arterială regională continuă. Când este în acest mod, are avantaje semnificative față de fluo- 1'iuracil. aceleași reacții toxice ca fluorouracil.

tytltabină, USP. Citarabina. Cytosar-U. ara-C. cito- ■nc arabinozid, NSC-63878, lao-arabinofuranosylcyto- 'x Este sintetizat din uracil arabinozid pe o cale de acetilare, tratament cu pentasulfură de fosfor, al vindecare cu amoniac. 100-mg aiple este reconstituit cu 5 ml de apă sterilă care conține 4T DE alcool benzilic pentru a da 20 mg/ml de citarabină: „(proba King este reconstituită cu 10 ml de apă sterilă Wining 0,9% alcool benzilic pentru a da 50 mg/mL de citarabină la temperatura camerei · hauts.

Acțiunile secvențiale ale dcoxicitidinc kinazei anabolizc cy- unbinc la nucleotida trifosforilatcd, care acționează ca inhibitor iocompetitiv al ADN polimerazei după incorporarea lanțurilor mmoADN.' [67] Il este specific fazei S a ciclului 4. Citarabina nu este activă pe cale orală din cauza deaminării extinse la uracil arabinozidă inactivă catalizată de o enzimă citidin deaminază.

Pentru efectele cito-'.:c ale citarabinei sunt necesare niveluri de Pb de 0,01 până la 0,15 ^g/mL și se obțin prin utilizarea „dozelor în bolus continue sau secvențiale de 100 până la 200 mg/

Citarabina este indicată în primul rând pentru inducerea remisului

leucemia granulocitară acută la adulți. De asemenea, este utilizat pentru alte leucemii acute ale adulților și copiilor." [1] Remisiile au fost scurte, cu excepția cazului în care sunt urmate de terapie de întreținere sau administrate în combinație cu alți agenți antineoplazici. [17] "Efectele secundare includ leucopenie severă, trombocitopenie și anemie. De asemenea, tulburările gastro-intestinale sunt relativ frecvente.

Capecitabină. Capecitabină. Xehxla. V'-pcntiloxicarbonil-5'-deoxi-5-fluorocitidinc. se prepară din 5'-dcoxi-5-nuorocitidină :md n-pentylehloroformatc. [17]' și furnizat sub formă de tablete de 150 și 500 de ing. Absorbția în tractul gastrointestinal este rapidă, cu niveluri maxime de sânge obținute în aproximativ 1,5 ore. Acest compus este un promedicament al 5'-dcoxi-5-fluoruridinei. la care este transformat prin oxidare metabolică. Metabolizarea ulterioară produce monofosfat de 5-fluoro-2-dcoxiuridinc (F-dUMP) și trifosfat de 5-fluorouracil .

Indicația aprobată în prezent pentru capecitabină este astatică rezistentă la cancerul de sân lo paclitaxel și antracy clins. Toxieticele semnificative includ deprimarea măduvei osoase . diaree, mutageneza la soareci, afectare reversibila a fertilitatii. teratogenitate, hiperbilirubinemie și sindromul gurii mâinii. Interacțiunile medicamentoase apar cu antiacide și leucovorin. [17] -'

Gemcitabină. Gemcitabină. Gemzar. 2'-deoxi-2,2'-difluorocilidină. se prepară din 2-deoxi-2,2-difluoro-oriboză și citozină.'" Il este furnizat sub formă de pulbere liofilizată care conține manitol în flacoane de 10 și 50 ml. Reconstituirea oferă soluții care conțin 20 mg/mL de gemcitabină. Se perfuzează intravenos în doză de 1.000 mg/nr timp de 30 de minute, o dată pe săptămână, timp de până la 7 săptămâni. Timpurile de înjumătățire ale clearance-ului variază de la 32 la 91 de minute pentru o perfuzie de 30 de minute . sau 245 lo 638 minute pentru perfuzii mai lungi.

Gemcitabina este un tratament de primă linie pentru adenocarcinomul pancreasului local avansat sau metastatic. De asemenea, este utilizat în combinație cu cisplatină pentru tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar cu celule non-mici, inoperabil, local avansat sau metastatic. Toxicitatea limitatoare este miclosupresia. Această toxicitate necesită o hemoleucogramă completă înainte de fiecare doză. Alte reacții adverse includ febră, erupții cutanate, teratogenitate și toxicitate renală ușoară. [17] '

Pentostatina. Pcntosuitin, 2'-dcoxieoformicină. dCF. NSC-218321. (/f)-3-(2-deoxi-.ao-eritropcntofuranozil)-3.6.7.8-leirahydroiniidazo|4.5-d|| l.3|diazepin-8-ol. Acest compus este obținut din extracte de *Streptamyces antibi- aliens* [174] și formulat în flacoane de 10 mg sub formă de pulbere liofilizată. Sunt incluse manitol (50 mg) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului). Se administrează intravenos, de obicei sub formă de perfuzii scurte în soluții izotonice. Pentostatina prezintă un comportament de excreție de ordinul întâi, cu două compartimente. [7] '

Pentostatina este un inhibitor ireversibil al enzimei adenozin deaminazei. Acumularea rezultată de deoxiadenosin și congenerii săi fosforilați inhibă sinteza ADN-ului. Este cel mai eficient împotriva leucemiilor și limfoamelor, în special împotriva leucemiei cu celule păroase. [17] " Efectele limitatoare ale dozei includ disfuncția renală, toxicitatea neurologică și granulocitopenia reversibilă.

Metotrexat, USP. Metotrexat, amethopterină. metil aminopterina. NSC-740. Acidul 4-amino-N"'-metil-ptero-ilglutamic. L-(+)-M|/>-|[(2,4-diamino-6-pteridinil)-metil|inetilamino]benzoil|glutatnic, se prepară prin combinarea 2.4.5.6-tetrahidropirimidin.dizoprophidropirimidină. p-(metilamino)benzoilglutamat și iodură de potasiu, urmate de încălzire cu apă de var. [28] Este izolat ca solid galben monohidrat. Studii recente indică faptul că preparatul comercial conține o serie de impurități, inclusiv acid 4-amino-A" [1] -metilpteroic și acid V-inetilfolic.'" Metotrexatul este solubil în soluții alcaline, dar se descompune în ele sau sub formă de comprimate 50 mg de metotrexat de sodiu în 2 ml de soluție conține 0,90% alcool benzilic ca conservant și hidroxid de sodiu pentru a obține un pH de 8,5 preparatul liofilizat fără conservanți este recomandat pentru administrare intratecală pentru a preveni sau trata celulele tumorale din SNC.

După administrarea orală, metotrexatul se absoarbe rapid, dar complet. Aproximativ 50 până la 60% din medicamentul absorbit se leagă de proteinele plasmatice. Nivelurile citotoxice se găsesc în lichidul cefalorahidian atunci când se administrează doze mari de metotrexal. Cea mai mare parte a medicamentului este excretată în urină nemodificat, deși se găsește 7-hidroximetotrexat în urma terapiei cu doze mari. Degradarea nivelului plasmatic este bifazic sau posibil trifazic.

Metotrexatul se leagă strâns de dihidrofolat reductază, blocând reducerea dihidrofolatului la tctrahidrofolat. forma activă a coenzimei.' [711]

Este specific fazei S a ciclului celular. Metotrexatul este supus poliglutamării intracelulare, formând un grup de compuși care este reținut timp de luni de zile. Rezistența la metotrexat se dezvoltă printr-o creștere a dihidrofolat-reductazei, care rezultă din amplificarea genelor, sau prin transportul defectuos în celulele tumorale.

Metotrexatul a fost primul medicament care a produs remisii substanțiale (deși temporare) în leucemie. [1] "' Este încă folosit în acest scop împotriva leucemiei limfocitare acute și a LLA. Deoarece are o oarecare capacitate de a pătrunde în SNC. este utilizat în tratamentul și profilaxia leucemiei meningeale. Descoperirea că metotrexatul a oferit un procent ridicat de remisiuni aparent permanente în coriocarcinomul la femei a justificat utilizarea termenului de *chimioter* cu apre în cancer . [1] "Metotrexatul este utilizat în chimioterapie combinată pentru managementul paliativ al cancerului de sân, cancerelor epidermoide ale capului și gâtului și cancerului pulmonar. De asemenea, este utilizat împotriva psoriazisului sever, invalidant. Cele mai frecvente reacții toxice sunt stomatita ulcerativă, leucopenia și suferința abdominală. O doză mare de metotrexat combinată cu „salvare" cu leucovorin produce unele răspunsuri în sarcomul osteogen, dar poate provoca insuficiență renală la unii pacienți. Se crede că această afecțiune rezultă din cristalizarea medicamentului sau a metaboliților săi în urina acidă și este contracarată prin hidratare și alcalinizare.*" [2]

Azatioprina, USP. Azatioprina. Imuran. 6-|(l-metil-4-nitroimidazol-5-il)tio)purină. se prepară din 6-mcrcaplopurinc și 5-clor-l-inetil-4-nitroimidazol. [11] " Este furnizat sub formă de comprimate marcate de 50 mg. Injectabil
Sarea de sodiu este disponibilă în flacoane de 20 ml care conțin 100 mg de azatioprină.

Azatioprina este bine absorbită atunci când este administrată pe cale orală. Este convertit pe scară largă în 6-mercaptopurină. Principala indicație pentru azatioprină este ca adjuvant pentru a preveni respingerea -heterotransplantelor renale. Este contraindicat pacienților care prezintă hipersensibilitate la acesta. Principalele efecte toxice sunt hematologice, exprimate ca leucopenie, anemie și trombocitopenie. Hemoleucograma completă trebuie efectuată cel puțin săptămânal și administrarea medicamentului trebuie întreruptă dacă există o scădere rapidă sau o scădere persistentă a leucocitelor. Pacienții cu insuficiență renală pot elimina medicamentul mai lent, ceea ce necesită o reducere adecvată a dozei. Azatioprina nu trebuie luată cu alopurinol, care blochează metabolismul iL de către xantinoxidază.

ANTIBIOTICE

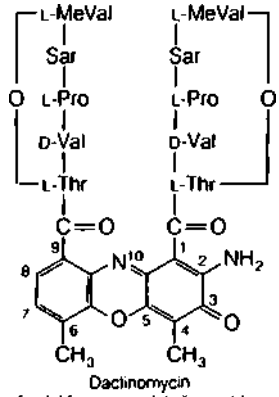
Nouă antibiotice diferite sau analogii lor semisintetici sunt agenți anticanceri clinici consacrați, iar alte antibiotice sunt în curs de dezvoltare clinică. Unii dintre acești agenți au fost aprobați recent; cu toate acestea, altele sunt cunoscute de multă vreme. De exemplu, dactinomicina (actinomicina D) a fost izolată pentru prima dată în 1940 de către Waksmanaa: Woodruff. [1144] deși activitatea sa împotriva neoplasmelor a fost descrisă până în 1958. În plus, plicamyein. original!; descoperit ca acid aureolic în 1953. a trebuit să fie redescoperit de două ori înainte ca activitatea sa antitumorală să fie stabilită în 1962. [185] Acești compuși au fost inițial respinși ca agenți antibacterieni din cauza citotoxicității lor. Abia mai târziu s-a constatat că această toxicitate ar putea fi un avantaj în chimioterapia cancerului. Descoperirea activității antitumorale este mult mai simplă astăzi, iar unele laboratoare analizează în mod obișnuit extractele de culturi de microorganisme pentru activitatea antitumorală în culturile celulare.

Producerea de agenți antitumorali din fermentații microbiene are unele avantaje și dezavantaje speciale față de sinteza chimică. Unele biosinteze pot fi controlate pentru a permite noi analogi. Acest lucru a fost adevărat pentru actinomicine [1] " [1] și bleomicine."" [7] Selecția tulpinii și condițiile de fc mentare pot optimiza formarea unei componente parte ulare a unui amestec de antibiotice. Astfel. *Streptomm parvulus* produce aproape exclusiv dactinomicina, spre deosebire de alte specii care formează amestecuri complexe de actinicine. Fermentația în *Streptontyces caespitosus* la a fost dezvoltată în mod similar pentru a produce aproape toate mitomycr C. În unele cazuri, cum ar fi cu doxorubicină, îmbunătățirea th; randamentul antibioticului a fost dificil. Acest lucru are ca rezultat un produs np sive și cercetări intense privind sinteza chimică"

Actinomicinele cuprind un număr mare de aproape t; structuri latate. Toate conțin același cromofc-. un acid 3-fenoxazon-1,9-dicarboxilic substituit cunoscut, actinocina. Fiecare dintre grupările carboxil este legată de o lactonă peptidică pein prin intermediul grupării amino a unei unități L-thre®it a acestei pentapeptide. Gruparea hidroxil a i-fc nouă face parte din lactonă împreună cu L- methyhak- · al cincilea aminoacid din cromofor, o-Valine« aloisoleucina este al doilea aminoacid, iar al patrulea acid ami' este de obicei sarcozina. Al treilea aminoacid este mai capabil. Constând din i.-prolină. i.-hidroxiprolina. dacă

linia sau altele au produs o hiosinteză controlată. Micinele actino care au două lactone pentapeptidice identice se numesc *izoactuunnycine:* cele cu lactone pentapeplide diferite se numesc *timwtycins anisom.* Lactonele pentapeptidice individuale sunt desemnate *a* și *(3.* în funcție de atașarea lor la acizii 9- sau 1-carboxilici, respectiv. Dac tinomicina (actinomicină D. actinomicina C_1) este o izoactinomicină cu o secvență de aminoacizi a t.-treoninei. D-etil valina, sarcosină. Actinomicina C (. care este folosită în Germania, diferă de actinomicina ^{D} printr-o unitate de n-aloisoleucină în loc de i>-valină atât în *a* cât și în rețea) .

Modul de acțiune al actinomicinelor a fost studiat anterior, iar acum este general acceptat că acestea se interacționează în ADN-ul dublu elicoidal. În procesul de intercalare. Elica se desfășoară parțial pentru



Dactinomycin

a permite tamoforului fenoxazon plat să se potrivească între perechile de baze succesive (Fig. 12- ■ Perechile GC adiacente sunt potrivite în special deoarece grupările Tanino ale guaninelor se pot lega de hidrogen cu nr de grupări carbonil ale treoninelor din actinomicină. Această constatare întărește stabilitatea heterociclică suplimentară între legăturile heterociclice suplimentare. prin interacțiunea dintre *lanțurile de lactonă pentopeptă și ADN* se află în șanțul minor al dublei elice, în direcții opuse unul față de celălalt, și ele fac interacțiuni cu ^{ADN} - ul de- *sc*<. ^{m} ' $^{9|}$ Modificări ale substituenților de pe actinomicine |»'< de legare lo ADN-ul de obicei prin deschiderea unui inel de lactonă sau schimbarea stereo- .Tisuy a unui aminoacid elimină- •ut a grupurilor 4- și 6-metil. Înlocuirea grupării 2-amino reduce de asemenea .•.■ty. [19] - ktitwniycins, antracicline și anumiți alți intercaagenți, inclusiv mitoxantrona și amsacrina. inhiba ■.enzima topoizomeraza II. Topoizomerazele reglează „starea raoală a ADN-ului prin desfășurarea și deconectarea moleculelor de ADN J'swnil spiralate. Se consideră că acestea sunt replicarea și transcripția ADN-ului critic și acționează prin ms° și reunind una sau ambele catene ale coloanei vertebrale fosforice a ADN-ului.

despre care poate avea loc înfășurarea sau derularea. [191] În schimb, topoizomeraza II scindează ambele catene, permițând rotația completă sau. după cum s-a sugerat, trecerea unei părți a șuviței duble intacte prin gol. Medicamentele care inhibă topoizomerazele

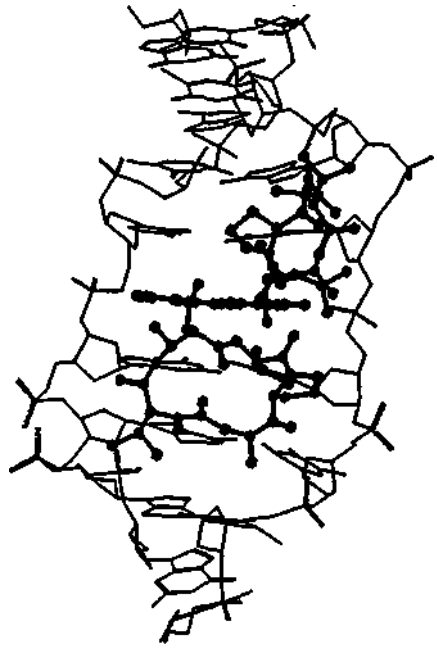
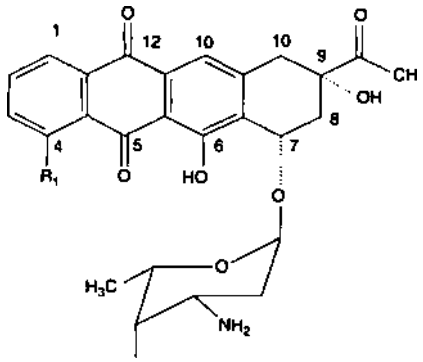


Figure 12-4 ■ Dactinomycin intercalating DNA.

leagă lo și captează complexul covalent format între grupările fosfat de pe ADN și reziduurile de tirozină de pe enzimă, prevenind reînchiderea ulterioară a catenei sau catenelor rupte. Gradul de *formare a complecșilor medicament-topoizomer-utilizare-ADN nu se corelează neapărat cu* citotoxicitatea. [195]

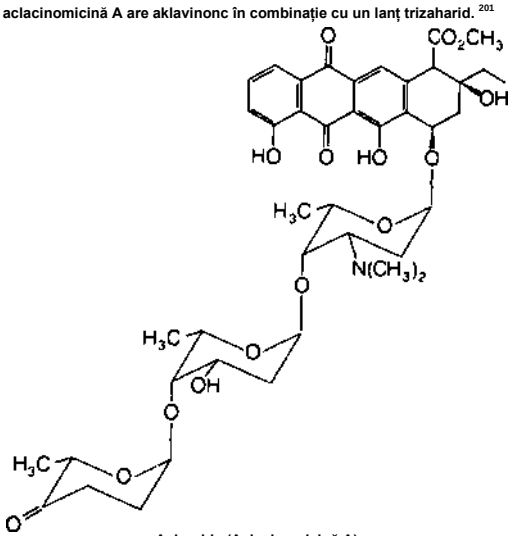
Antraciclinele sunt o altă familie mare și complexă de antibiotice. Mulți membri ai acestei familii au fost investigați înaintea unui agent antitumoral util, daunorubicina. a fost izolat din *Streptomyces coeruleorubidns* și *S. peucetius.* Această descoperire semnificativă a fost făcută independent în Franța și Italia *în 1963.* ^{IV4} - ' ^{9} " Daunorubicina sa dovedit a fi activă împotriva leucemiilor acute și a devenit un agent clinic consacrat. A fost împinsă în plan secund, însă, de descoperirea doxorubicinei (Adriamycin) în 5. *peucetius* var. *caesius* în I969. [1 '•*] Doxorubicina este activă împotriva unui spectru larg de tumori, incluzând atât tipurile solide, cât și cele hematologice. A devenit unul dintre cei mai folosiți agenți anlineoplastici. [197] O a treia antraciclină, care a fost recent aprobată pentru utilizare clinică în Statele Unite, este idarubicina. Acest compus este analogul 4-demetoxi al daunoru bicin. Are potență antitumorală îmbunătățită și pare a fi mai puțin cardiotoxic decât daunorubicina și doxoruhicina. Epi- rubicină. epimerul 4'-hidroxi al doxorubicinei, este disponibil în Europa. De asemenea, este considerată mai puțin toxică decât doxoruhicina. cu activitate antitumorală egală sau mai mare. Analogul 4-hidroxi al daunorubicinei. carminomicină. izolat din *Actinomadura canninma.* a fost evaluat în Rusia. [198]



Multe

Daunorubicin:	R, = OCH_3, R_2 = H
Doxorubicin'.	R, = OCH_3, R_2 = OH
Idarubicin:	R, = H. R_2 = OH
Carminomycin:	R, = OH, R_2 = H

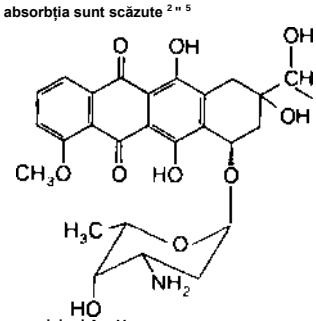
antracicline, inclusiv toate cele cu - activitate antitumor, apar ca glicozide ale antraciclinonelor. Legătura glicozidică implică de obicei gruparea 7-hidroxil a anlhraciclinonculuì și ^-anomerul unui zahăr cu configurație L. *Antltraiyilmone* se referă la un aglicon care conține cromoforul antrachinonic într-un schelet liniar de hidrocarburi înrudit cu cel al tetraciclinelor. [90] TTie antraciclinole diferă între ele prin numărul și localizarea grupărilor hidroxil fenolice, gradul de oxidare a catenei laterale cu două atomi de carbon în poziția 9. și prezența unui ester de acid carboxilic în poziția lO. Astfel, daunorubicina este o glicozidă formată între daunomicinonă și i.-daunosamină. iar doxorubicina este analogul său 14-hidroxi . [2] "" În contrast, aclacinomicină A are aklavinonc în combinație cu un lanț trizaharid. [201]



Aclarubic (Aclacinomicină A)

Daunorubicina și doxorubicina prezintă un efect biologic similar cu cele ale actinomicinei și se crede că se intercalează în ADN-ul dublu elicoidal și inhibă topoizomeraza II. [2] " [2] Reducerea doxorubicinei urmată de intercalare provoacă scisarea catenei de ADN. Se crede că această scisare se revinde din atacul radicalilor hidroxil generați din ciclurile redot care implică doxorubicină. [2] "' Spre deosebire de daunorubicina. aclacinomicina și compușii înrudiți nu induc fagii lizogenici în bacterii. Se crede că ele interferează mai mult cu sinteza ARN decât cu sinteza ADN-ului. Aclacinomicinei nu are cardiotoxicitatea prezentată de daunorubicină și doxorubicină. [21] "

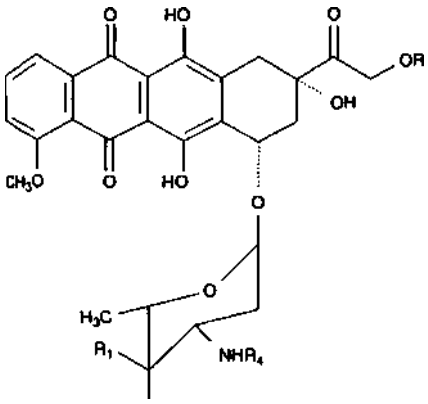
Spre deosebire de actinomicine, antraciclinele sunt metabolizate în ficat. Daunorubicina este ușor transformată în analogul său 13-hidroxi, daunorubicinol. care este Mil clivat la aglicon. [21] „Grupul 14-hidroxil al doxo-rubicinei îl face mai puțin susceptibil la reducerea grupului 13-carbon 1. Derivatul 13-hidroxi, adriamicinol. Totuși, se găsește printre metaboliți împreună cu 1 dcmctyl-4-sulfat. Atât daunomiorcinol, cât și celulele active împotriva celulelor adriamyorcinolului, se găsesc printre metaboliți. absorbția sunt scăzute [2] " [5]



Daunomicinol A = H
Adriamicinol A = OH

Au fost preparați mulți analogi ai doxorubicicinei cu modificări ale sup/fragmentului. Acestea includ 4'-deoxidoxm bicină (esorubicină). 4'-epidoxorubicină (epirubicină). și 4'-0 tctrahidropiranil doxorubicină (pirarubicină). Epirubicin - utilizat pe scară largă în Europa și este cea mai importantă clasă anthniq din lume în vânzări; cu toate acestea, nu este aprobat în statele Vnir în acest moment. Pirarubicina se acumulează mai rapid!; decât doxorubicina în celulele tumorale și prezintă un activ superior la modelele animale. [2] " [6] Valrubicina, un derivat al doxonibanului în care gruparea amino are un substitut trifluoracetil și gruparea 14-hidroxil este transformată într-un ester valerat; a fost aprobat recent pentru terapia intravezicularăvit', vezică urinară la pacienții cu carcinom refractar I BCG. grupul trifluoroacctil este stabil, cu toate acestea, în perioada de 2 ore, valrubicina se află în vezica urinară.

O altă antraciclină cu un actor antitumoral semnificativ este nogalamycina. care se obține de la *Streplomyces er; Se deosebește* de alte antracicline prin faptul că 1 aminozahăr este unit la nucleu printr-o legătură carbon-carbon și o legătură acetală ciclică. Există un zahăr nonamino. r>". pierde, la poziția obișnuită 7, totuși. Deși nogakmw în sine nu este un medicament antineoplazic consacrat, un semis;



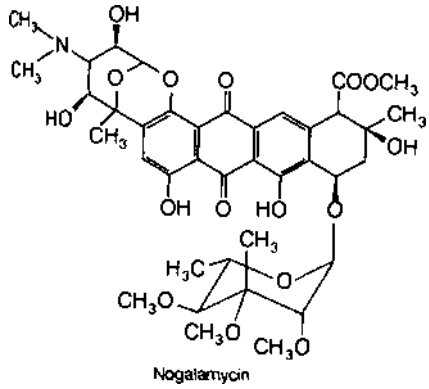
Esorubicină: R, = R2 = R3 = R4 = H

Epirubicină: R, = OH. = R2 = R3 = R4 = H

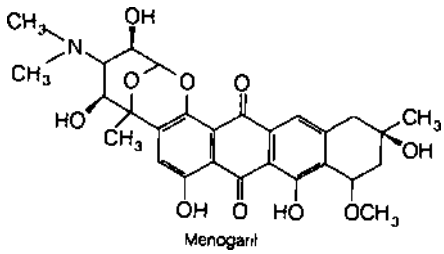
Pirarubicin: R, = H = R_2 = R_4 = H, R_2 = O

Valrublcin:, = H. R2 = OH. R3 = $_{COCA}$. ^{R} « = $COCF_3$

'.analog hetic, menogaril. a primit :ria!s clinice de faza II și este în curs de examinare pentru aprobare. Menogaril este fragmentul de nogaloză înlocuit cu o grupare metoxi și chiralitate inversată la poziția 7. De asemenea, diferă de noga-Lmycin prin absența grupării 10-carbometoxi. [210] Aceste modificări structurale au ca rezultat o schimbare a modului de nion de la intercalarea în ADN, așa cum se găsește pentru nogala-ycin, la un alt loc și tip de proces citotoxic. Astfel, menogarilul se localizează în citoplasmă, mai degrabă decât în ■aieus, și are un efect foarte mic asupra dozelor sin- ■'«al citotoxice de ADN și ARN. [2] „Menogarilul nu este mai eficient în doxorubicină împotriva tumorilor, dar toxicitatea sa mult mai scăzută și activitatea orală potențială ar putea oferi un avantaj clinic. Magii.



Nogalamycin



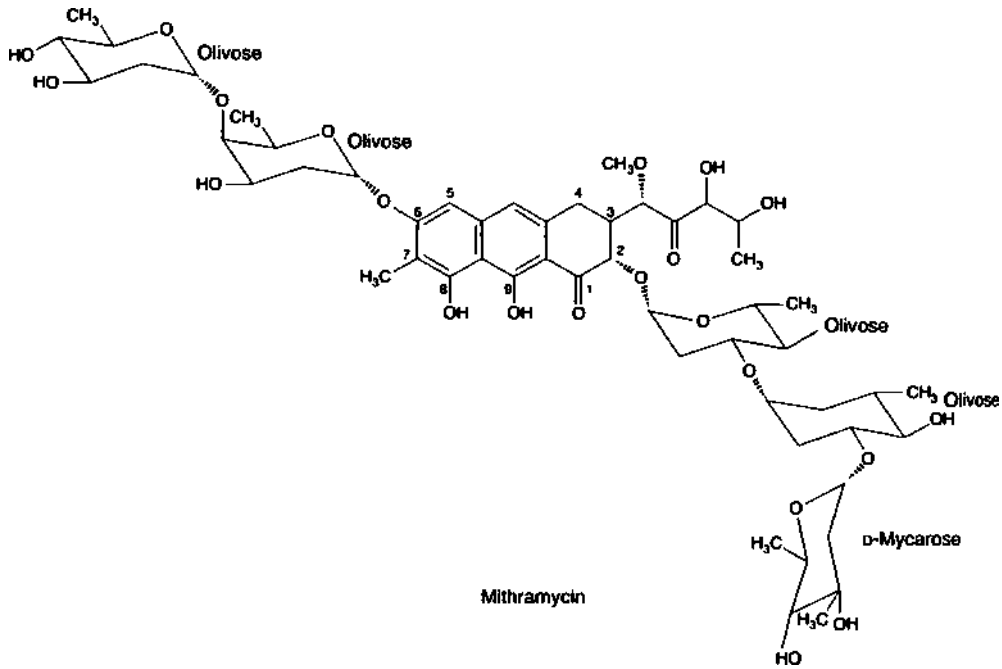
Menogaril

Grupul de acid aureolic al antibioticelor antitumorale include acidul aurocolic (plicamicină. mitramicină). olivomicine, cromomicine, variamicină și compuși înrudiți. Pli camycin este singurul membru aprobat pentru utilizare clinică în Statele Unite. Se limitează la carcinom testicular și hipercalcemie care este rezistentă la alte medicamente. Cromomicină A, este folosită în Japonia, iar olivomicina A este folosită în Rusia.'" [2] Compușii din grupa acidului aureolic au structuri complexe constând dintr-o agliconă și două lanțuri de carbohidrați. Agliconii sunt derivați de tetrahidroantracen cu grupări hidroxil fenolice în pozițiile 6, 8 și 9 și o catenă laterală de pentanil care conțin carboxigenă puternică. fie două sau trei zaharuri 2,6-dideoxi cu structuri noi [212]

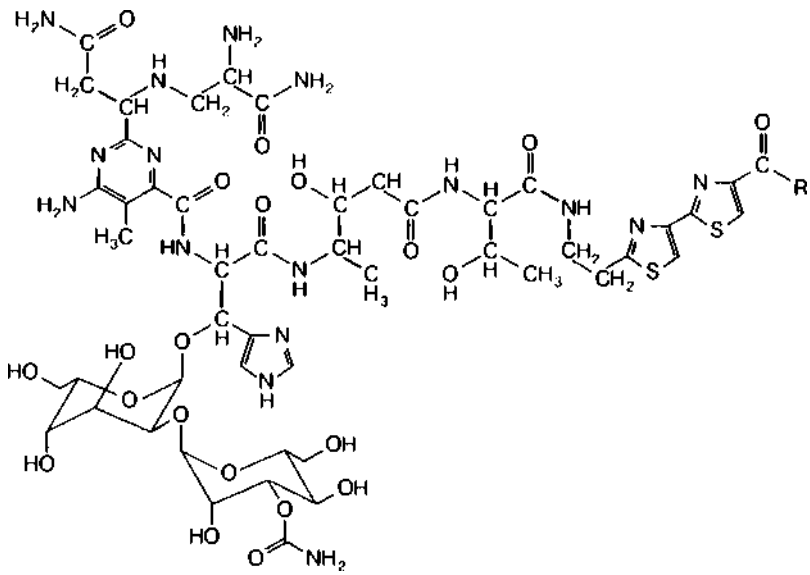
Plicamicina și compușii înrudiți sunt slab acizi din cauza grupărilor fenolice ($pK_{„}$ = 5). Ele formează cu ușurință pânze de sodiu care prezintă o fluorescență galbenă strălucitoare. [213] Cromoforul este responsabil pentru formarea complexului cu metale divalente precum magneziul și calciul. O astfel de [formare] a complexului este necesară înainte ca ADN-ul să poată fi bifat cu acidul aureolic. în prezent a fost sugerată intercalarea, dar dovezile pentru acest proces sunt incomplete [213] Indiferent de natura exactă a legării, plicamicina și alți acizi aureolici inhibă ARN polimeraza dependentă de ADN, iar acest efect [duce] la moartea celulei

Descoperirea bleomicinei în 1966 a rezultat dintr-un program stabilit de H. Umezawa pentru a analiza filtratele culturilor microbiene împotriva tumorilor experimentale. [2 ' 7] Bleomicina este un amestec de compuși strâns înrudiți care se dizolvă parțial înainte de formularea pentru uz clinic. [218] Produsul comercial utilizat în prezent. blenoxanc. conține bleomicine A_3 și B_2. O varietate de alte antibiotice au structuri similare cu cele ale bleomicinelor. Acestea includ fleomicinele (care diferă de bleomicine prin faptul că au un inel tiazol parțial redus), zorbamicină și zorbonamicine. antibiotic YA-56, victomicina. talisomicinele. și platomicinele". [2] Noi analogi de bleomicina au fost, de asemenea, preparați din acidul bleomicinic prin biosinteză controlată.

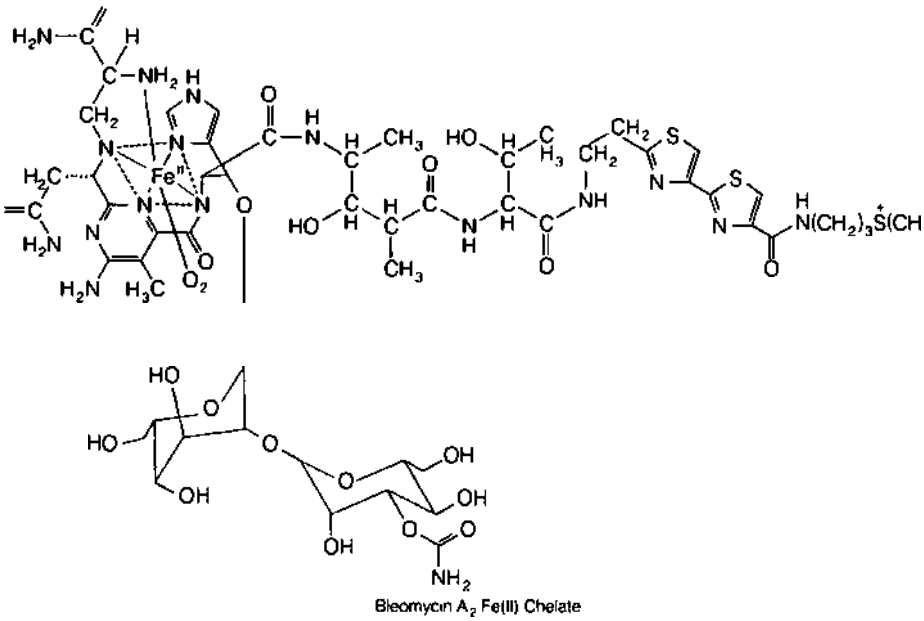
Bleomicinele și analogii lor apar în mod natural sub formă de chelați de cupru albastru. Îndepărtarea cuprului prin reducere chimică sau agenți de complexare dă antibioticele sub formă de solide albe. [2 "' 220] Bleomicina fără cupru este specia activă pentru chimioterapie și are toxicitate mai mică. Bleomicina se com plexează ușor cu ionii metalici, care este un factor cheie în modul său de acțiune. În interiorul celulei, bleomicina formează un chelat cu Fe(H) care are poziția piramidală pătrată din poziția de cinci atomi de azot221 · în această structură, a șasea poziție poate fi ocupată de gruparea carboxil a funcției carbamat, dar acest grup este



Mithramycin



Acid bleomicinic R = OH (
Bleomicina A, R = NH(CH5) 3S (CH3) ?
Bleomicina B3 . R = NH (CH5) 4NHHCNH3



Bleomycin A_2 Fe(II) Chelate

ulily deplasat de oxigenul molecular. Complexul rezultat poate da naștere la radicali hidroxil și radicali superoxid . Acești radicali extrem de reactivi sunt generați aproape de dubla helix și provoacă scindarea legăturilor fosfodicster. Această degradare a catenelor de ADN este considerată a fi evenimentul letal în celule. [222]

Bleomicina este inactivată de o enzimă intracelulară *rjmeil bleomicin hidrolază,* o aminopeptidază care hidrolizează gruparea carboxamidă a -restului /?-aminoalanin carboxamidă la carboxilatul corespunzător. Această modificare structurală crește pK„ grupei a-amino de la [7] Jto9.4. ceea ce are ca rezultat o legare mai slabă la ADN. 220 Chelația [cu] Fctll) are loc în continuare, dar producția de hidroxil •adici este redusă drastic. [222] Nivelul hidrolazei bleomicinei în celulele tumorale ajută la determinarea rezistenței celulelor tumorale la celulele mele. carcinomul se caracterizează prin absorbția glacială a bleomicinei și niveluri scăzute de hidrolază. Este deosebit de sensibil la [bleomicină].

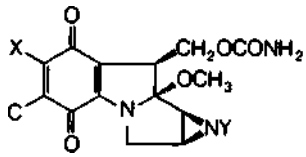
Bleomicinele suferă două reacții de inactivare diferite ■în condiții ușor alcaline. Una este migrarea . jrhamoil la o grupare hidroxil adiacentă a -reziduului uman. Produsul rezultat se numește *isobiett-mtinr** Bleomicinele chelate cu cupru nu sunt supuse acestei rații. Ele sunt, totuși, lent transformate în epitaycine. care sunt raccmizate la atomul de carbon substituit la poziția 2 a inelului pirimidinic. [225] Epiblcomyco- o reține aproximativ 259f din activitatea antitumorală a părintelui "Icomyein.

Acidul blcomicinic se obține prin degradarea chimică a Neomicinei A sau degradarea enzimatică a bleomicinei B : . Poate fi transformat cu ușurință în bleomicine semisintetice
cum ar fi PEP-bleomicina (peplomicină), care posedă o toxicitate pulmonară mai mică. [211] *

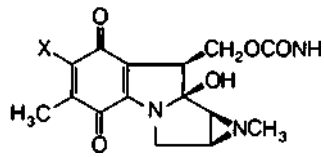
Mitomicinele au fost descoperite în Japonia la sfârșitul anilor 1950. iar una dintre ele, mitomicina C. a fost dezvoltată rapid ca medicament anticancer. [22] '* Din păcate, experiența clinică inițială cu acest compus în Statele Unite a fost dezamăgitoare. Nu a fost aprobat până în 1974, în urma unor studii ample și a stabilirii unor scheme de dozare satisfăcătoare. Porfiromicină. omologul N-mctyl al mitomicinei C, a fost descoperit de Upjohn Company. [227] A primit studiu clinic, dar nu este încă un agent aprobat.

Structurile mitomicinelor au fost elucidate la Laboratoarele Lederle. Acești compuși au o combinație neobișnuită de trei funcții carcinostatice diferite: chinonă, autobamatul . și aziridină. [228] Ele sunt aranjate în așa fel încât molecula să fie relativ nereactivă în starea sa naturală. Reducerea chimică sau enzimatică la hidrochinona corespunzătoare este. cu toate acestea, urmată de pierderea de metanol (apă din mitomicina B). iar indolohidrochinona rezultată devine un agent de alchilare bifuncțional capabil să reticuleze ADN-ul cu dublu elicoidal (Schema J). [22] ' Cinele mitomiei legate de ADN pot suferi cicluri redox succesive, fiecare dintre acestea având ca rezultat generarea de peroxid de hidrogen. Acest agent oxidant puternic poate provoca clivajul monocatenar al ADN-ului. [2] "'

Mitomicinele sunt instabile atât în acizi, cât și în baze. Hidroliza acidă ușoară are ca rezultat deschiderea inelului aziridinic și pierderea de metanol sau apă pentru a da mitosenci precum 2,7-dianiino-l-hidroximitosenc. [231] Hidrogenarea catalitică urmată de reoxidare dă aziridinomitozene. care păstrează o cantitate semnificativă de activitate antitumorală la animale. [212]

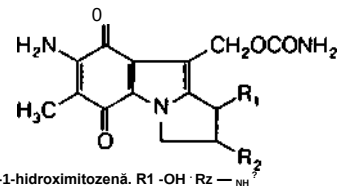


Mitomycin A. X = CH_3O. Y = H
Mitomycin C. X = H_2N. Y - H
Porfiromycin, X <• H_PN, Y - CH_3
BMY-25067, X - $0_PNC_{,,}H_4SS(CH_P)_2NH$



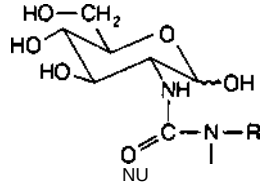
Mitomycin B. X = CH_3O
Mitomycin D. X = H_2N

Mulți analogi ai mitomicinei au fost preparați prin sinteză parțială, iar doi dintre ei au primit studii clinice. [23] „“ [234] „Toxicitatea neașteptată a dus la retragerea lor, totuși. Candidații clinici prezenti. BMY- 25067 şi KT 6149. conţin substituenţi disulfură pe gruparea 7-amino. Controlul potențialului de reducere a chinonei este subliniat în special în studiile analogice, deoarece reducerea este pasul cheie în bioactivarea acestor molecule. [235]



2,7-diamino-1-hidroximitozenă. R1 -OH · Rz — $_{NH_2}$
1,2-Aziridino-7-aminomitosen. R',R^1 = ^NH

Streptozocina a fost izolată din *Streptomyces achromogenes* în 1960. [236] Este derivatul nitrosomcthylurca al 2-deoxiglucozei. [237] Simplitatea structurii sale și costul preparării lui prin fermentație au condus la dezvoltarea unor sinteze practice din 2-amino-2-dcoxiglucoză. [238] Streptozocina este un agent alchilant similar ca reactivitate cu alte nitrometiluree, cu excepția faptului că glucoza sa



Streptozocină, R = CH3Clorozotocină , R = CH_2CH_2Cl

fragmentul face ca acesta să fie absorbit în special de pancreas. Acest efect este dăunător prin faptul că produce diabet, dar face ca molecula să fie deosebit de eficientă împotriva malignității insulinoame. [239] Este un agent clinic aprobat pentru această utilizare specifică. Analogul cloroetil al strcptozotocinei. clorozotocină . prezinta activitate antitumorala buna la animale si nu este diabetogen. [240]

Acivicin este un alt antibiotic care a făcut obiectul unui studiu clinic. Se obține din *Streptomyces svicens.* și funcționează ca un inhibitor al amidolransferazelor implicate în biosinteza purinelor și pirimidinelor. [241] Structura actvicinei prezintă un atom de clor care poate fi înlocuit cu ușurință deoarece este localizat pe o grupă imină. Un reziduu de cisteină în situsul activ al unei amidolransfera.se înlocuiește acest clor, oferind alchilarea și inhibarea ireversibilă a enzimei cn. Studiile clinice de fază I au evidențiat toxicitate pe SNC pentru aci vicin. Conversia antibioticului în acid ibotenic, cunoscut: toxina SNC găsită în ciuperci, prin schimbul clorului cu o grupare hidroxil, ar putea fi responsabilă pentru această toxicitate.

În 1978, oamenii de știință de la Upjohn Company au repus izolarea CC-1065 de *Streptomyces zelensis. Compusul* ^{K} *TI*^ este compus din trei legături pirolo|3.2e]indolină unn< unite hyamide. Două dintre aceste subunități sunt practic identice, dar a treia are un inel ciclopropan. Stnictunul este curbat și răsucit în așa fel încât să se potrivească precis în șanțul minor al ADN-ului cu dublu elicoidal. [243] Preferă secvențe de ADN bogate în adenină și timină, unde ciclul ciclopropan poate alchila N(3) al unei adenine (fig. 12-S).“ [44] CC-1065 are o potență antitumorală remarcabilă, dar toxicitatea hepatică la șoareci a împiedicat dezvoltarea sa clinică. [Numeroși] analogi ai CC-1065 au fost sintetizați, iar unul dintre ei, adozelesina, a fost introdus în studiile clinice. simplificată , păstrează o activitate antitumorală semnificativă fără toxicitatea dr.

Compușii din clasa cnediyne de antibiotice prezintă potențe anti-tumorale în intervalul de micrograme pe kilogram de șoareci c și au un mod remarcabil de scindare a ADN-ului. [246] La activare, acest sistem este convocator.'

Aavicm

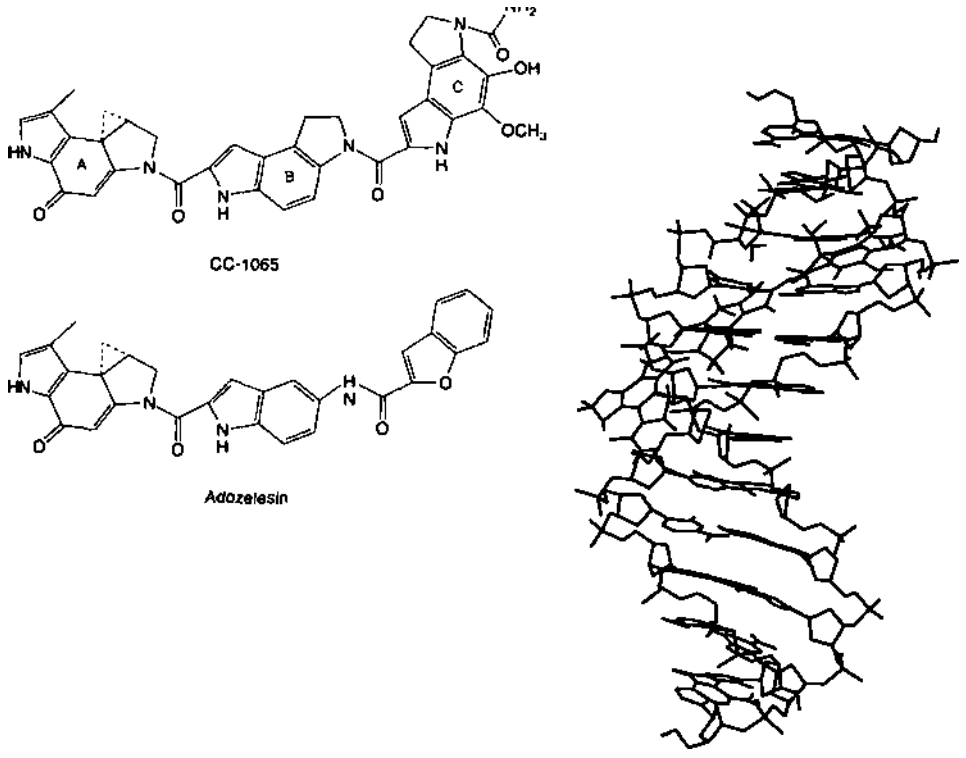


Figura 12-5 ■ ADN de legare la CC-1065

nu un diradical de benzen, care poate scinda simultan două catene de ADN dublu-helicoidal. Acest proces este ilustrat pentru cromoforul calicheamicinei în Figura 12-6. citarea începe cu pierderea CHjSS și Michael adaos de tiolat la legătura 1,2-doublc. Pierderea ■if tulpina rezultată în inelul cu 10 atomi care conţine amestecul cnediync permite ciclizarea Bergman la un sistem biciclic care conţine un diradical benzen. Acest diradical poate elimina radicalii hy-Jnigen din carbonul 5'-metilen al resturilor de 2'-dezoxiriboză din ADN. ceea ce duce la clivajul '•■rands. - „Sezisiunea dublu-catenare are loc în locații precum TCCT-AGGA, unde geometria este favorabilă: în caz contrar, numai țesutul este clivat.

Calicheamicina se obține din culturi de *Micromo-* Mfwra *echinospora* ssp. *CaUt'heansis.'* [m] Il apare ca un aliitt de șapte componente înrudite, dintre care calicheami- ai yl [1] . componenta cea mai abundentă, a fost investigată din plin. În ciuda potenței remarcabile a calicheami- an. toxicitatea extremă a împiedicat utilizarea acestuia. Pentru a depăși salut. limitare, s-au dezvoltat conjugați cu anticorpi monoclonali. Conjugatul cu un anticorp monoamal umanizat cunoscut sub numele de gcmluzumab a fost aprobat „o dată cu chimioterapie. Il este descris sub anticorpi monoclonali. Alte enediyncs de interes ca potențiale sisteme antitumorale includ dyncmycin, esperamicin. si ncocareino- Sl»'*

Produse

Dactinomicina, USP. **Cosmegen. actinomicina D, acti nomicina Ci. actinomicina IV. NSC-3053, este obținut din fermentarea unor tulpini selectate de *Streptomyces parvuhis.* Il este solubil în alcooli și amestecuri alcool-watcr; totuși, aceste soluții sunt foarte sensibile la lumină. Sunt furnizate fiole care conțin 0,5 mg de pulbere liofilizată de medicament și 20 mg de manitol. Pentru reconstituire. 1,1 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile. Se adaugă USP în flacon. Soluția rezultată este stabilă timp de 2 până la 5 luni la temperatura camerei .**

Are loc doar un metabolism minim al dactinomicinei. Timpul său de înjumătățire prelungit poate fi explicat prin retenția semnificativă în limfocite și granulocite. Dactinomicina se intercalează între perechile de baze ale ADN-ului și inhibă topoizomeraza Il. Inhibă selectiv sinteza ARN ribozomal dependent de ADN și ARN mesager. [240]

Dactinomicina este utilizată împotriva rabdomiosarcomului și a tumorii Wilms la copii. [25] " Poate fi salvatoare pentru femeile cu coriocarcinom rezistent la metotrexat. În combinație cu vincristină și ciclofosfamidă, a primit o anumită utilizare în tumorile solide la copii. Reacțiile toxice includ anorexie, greață și vărsături. Depresia măduvei osoase, care are ca rezultat pancitopenie, poate apărea în alopecie și ejuryterapie. la locul injectării.

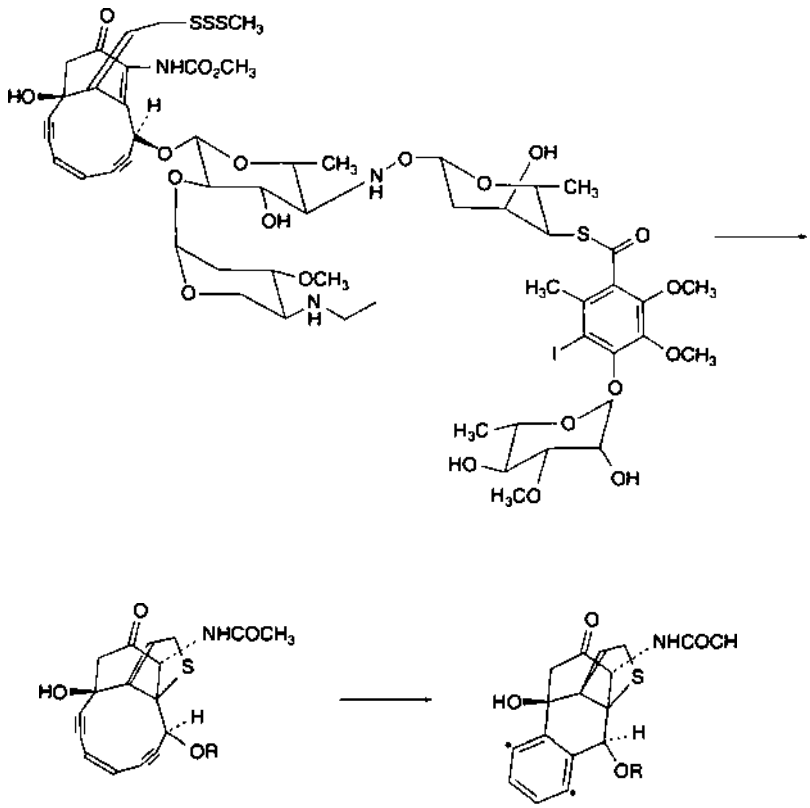


Figure 12-6 ■ Activation of calicheamicin γ

Clorhidrat de daunorubicină. clorhidrat **de daunorubicin . Cerubidină. daunomicina. ruhidomicină. NSC- 82151. se obține din fermentarea *Streptomyces peucetius.* [195] Sarea clorhidrat este un compus cristalin roșu care este solubil în apă și alcooli. Clorhidratul de daunorubicină este disponibil sub formă de pulbere liofilizată în flacoane de 20 mg. În această formă. este stahlc la temperatura camerei, dar după reconstituire cu 5 până la 10 ml de apă sterilă trebuie utilizat în 6 ore. O nouă formulare lipozomală a daunorubicinei cunoscută sub numele de DaunoXome se află în studii clinice de fază II. Toxicitate redusă semnificativ, inclusiv cardiotoxicitate . a fost revendicat pentru aceasta.**

Timpul lung de înjumătățire plasmatică terminală al daunorubicinei rezultă din legarea extensivă de țesut. Este ușor metabolizat în daunorubicinol prin reducerea grupului său B-ceto. Acest me tabolit este cu o zecime mai activ decât daunorubicina. Medicamentul și metabolitul său sunt eliminate prin excreție hepatobiliară.

O serie de leziuni celulare pot contribui la efectele antitumor ale daunorubicinei. Se intercalează în ADN și inhibă activitatea ligazei topoizomerazei II. rezultând scăderea sintezei atât a ADN-ului cât și a ARN-ului. Ciclul redox al funcționalității chinonei generează radicali hidroxil și superoxidi, care peroxidează lipidele și dăunează membranelor celulare. Acest efect poate produce cardiotoxicitate deoarece celulele inimii sunt relativ deficitare în apărarea antioxidantă. [231]

Daunorubicina este utilizată în tratamentul leucemiilor acute ljn^' cilice și granulocitare. [252] Efecte toxice inch:, deprimarea măduvei osoase, stomatită, alopecie și tulburări ale sistemului digestiv. La doze mai mari SE dezvoltă toxicitate cardiacă. Inima congestivă severă și progresivă: poate urma tahicardie și aritmii inițiale.

Doza obișnuită de daunorubicină este de 30 până la 45 nij/nrii. timp de 3 zile. Se administrează intravenos, având grijă să prevină extravazarea.

Clorhidrat de doxorubicină, USP. **clorhidrat de doxontbicin I. Adriamicină. NSC-123127. 14-hidroxi-dac micina. se obține din culturi de *Streptomyees pnK<* var. *IWMUS.* [2,>] Acele portocalii-rosu sunt solubile in «4 si alcooli. Clorhidratul de doxorubicină este furnizat a. pulbere liofilizată în două dimensiuni diferite: 10 mg gropi de lactoză. USP. și 50 mg plus 250 mg de Lus USP. Aceste cantități sunt reconstituite cu 5 și, respectiv, 25 n de clorură de sodiu injectabil. USP.**

După administrare, doxorubicina este distribuită rapid în țesuturile corpului, cu aproximativ 75'i din ea legându-se de pteinele plasmatice. Este metabolizat și eliminat pe scară largă prince • sub formă de conjugate glucuronide ale gliconului părinte sau • produs de reducere a hidroxilului, doxorubicinol. Un mic ins

din 7-dcuxyaglycune alsu se formează. Dispunerea și eliminarea pot fi explicate printr-un model cu două compartimente într-un model cu trei compartimente. Doxorubicină încapsulată în liposum I1.ED) este disponibilă în mai multe formulări pentru studii clinice.

Inozii de acțiune ai doxorubicină sunt similare cu cele descrise pentru daunorubicină.

Doxorubicina este unul dintre cei mai eficienți agenți antitumorali. A fost folosit cu succes pentru a produce regresii în leucemiile acute. Boala Hodgkin și alte limfoame, tumora Wilms, neuroblastom, sarcoame ale țesuturilor moi și osoase, carcinom mamar, carcinum ovarian. carcinom cu celule tranzitorii ale vezicii urinare . carcinom tiroidian și carcinom

bronhogen mic ccll. [254] Chimioterapia combinată cu o varietate de alți agenți este în curs de dezvoltare pentru anumite tumori. Toxicitățile care limitează doza sunt mielosupresia și cardiotoxicitatea . Există o incidență mare a depresiei marruw osoase, în primul rând a leucocitelor, care de obicei atinge punctul culminant la 10 până la 14 zile. Celulele roșii și trombocitele pot fi, de asemenea, deprimate. Prin urmare, hemoleucograma atentă este esențială. A apărut insuficiență ventriculară stângă acută, în special la pacienții cărora li s-a administrat o doză totală care depășește 550 ntg/m2 recomandate în [prezent] . Cardiomiopatia și insuficiența cardiacă congestivă pot fi întâlnite la câteva săptămâni după întreruperea utilizării Adriamycin. Toxicitatea este crescută de afectarea funcției hepatice, deoarece acesta este locul metabolismului. Astfel, se recomandă evaluarea funcției hepatice prin teste convenționale de laborator înainte de pulverizarea individuală.

Schema de dozare intravenoasă recomandată este de 60 la "img/nr la intervale de 21 de zile. Această doză este redusă dacă funcția hepatică sau rezervele bune de măduvă sunt inadecvate. Trebuie avut grijă la extravazarea astăzi.

Clorhidrat de Ittvbicin. clorhidrat de idarubicină. Idamicină. IDA. 4-DMR. 4DDM. NSC-256439. 4-dcmcth- exiddaunorubicin. a fost pregătit printr-o serie de rute sin detice. [255] Sarea clorhidrat este formulată în flacoane cu doză unică care conțin 5 sau 10 mg de pulbere liofilizată urange și este reconstituită cu 5 sau 10 ml de clorură de sodiu pentru injecție. Aceste soluții sunt stabile cel puțin 7 zile la frigider. Administrarea este intravenoasă, cu □reluată pentru a evita extravasatiune datorită acțiunii vezicante puternice.

Idarubicina diferă de daunorubicin prin lipsa unui grup mciwy la 4 poziții. La fel ca daunorubicina, intră în ADN și inhibă topoisumcra.se II. Idarutanul intravenos este aprobat pentru terapia leucemiei nelimfocitare acută în combinație cu citarabină. De asemenea, este activ împotriva fazei blastice a leucemiei mielogene cronice. Principala toxicitate care limitează doza este mielosupresia. mai ales leucupenia. Pare a fi mai puțin cardiotoxic decât duxoifcina și daunorubicina. [256]

'hlrubidn. Valrubicina. Valstar. medeva. N-triluoro- uetildoxorubicină. se prepară prin acilatiune de N-trifiuoru- xenldoxonibicin. [2] " [7] Se furnizează sub formă de soluție de 40 mg/ml nCremophor EL în flacoane unice-usc de 5 ml. Ar trebui să fie • usd la 2 până la 8°C. Doza uzuală este de 800 mg administrată arwsic o dată pe săptămână timp de 6 săptămâni . „xpacienți care nu pot avea chistectomie.

Metabolismul sistemic dă V-trifluoruacctildoxorubicină: Cu toate acestea, amploarea metabolismului în timpul retenției de 2 ore

perioada de tiun în vezica urinară este neglijabilă. Toxicitatea sistemică este în general scăzută atunci când medicamentul este instilat în vezică. Cu toate acestea, unii pacienți sunt sensibili la antracicline sau Creniophor EL. Simptomele vezicii urinare iritabile sunt cumulate. [257]

Sulfat de bleomicina, steril, USP. Sulfat de bleomicina. blenoxanc. NSC- și se furnizează 40 mg de manitol. Produsul nereconstituit este stabil la temperatura camerei timp de cel puțin 2 ani. Medicamentul este reconstituit prin adăugarea a 10 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile. USP. Administrarea este intravenoasă sau intravezicală . Este eliminat rapid din compartimentul vascular, iar metaholismul hepatic este mijlocul principal de eliminare.

Deși este un compus relativ stabil, mitomicina C este activată prin reducerea la un agent de alchilare hifuncțional care leagă catenele complementare de ADN, rezultând inhibarea sintezei ADN-ului. Grupările 2-amino ale resturilor de guanină sunt alchilate, iar secvența ADN preferată este CpG. Nu există specificitate ciclului celular. [2] ”

Mitomicina este utilă în tratarea sânului diseminat, a tricției gazoase. adenocarcinoame pancreatice sau colorectale în combinație cu fluorouracil

125066. este un amestec de glicopeptide citotoxice izolate dintr-o tulpină de *Streptomyces verticillus*^ Componenta principală este bleomicina A; I~65%), și bleomy cin B ; (~20 tu 30%) este de asemenea prezentă. Bleomicina este o pulbere albicioasă care este ușor solubilă în Waler. Apare în mod natural ca un complex de cupru albastru, dar cuprul este îndepărtat din pielea farmaceutică. Este furnizat în ampule care conțin 15 unități de sulfat de bleomicină steril. Unitatea de bleomicină se bazează pe activitatea inhibitorie împotriva *Mycobacterium smegmatis* în cultură: 0,1 mg de blcumicină echivalează cu 1 unitate. Sulfatul de cin Bleomy se reconstituie prin dizolvare în l tu 5 mL de apă sterilă. D5W. sau soluție salină normală pentru injecție.

Bleomicina suferă o distribuție inițială rapidă, cu un timp de înjumătățire de 10 până la 20 de minute, care este urmat de un timp de înjumătățire prin eliminare de 2 până la 3 ore. Este inactivat cu ușurință în ficat și rinichi și excretat prin urină.

Modul de acțiune al bleomicinei implică legarea de ADN-ul complet prin clivaj monocatenar dublu. ARN de transfer poate fi, de asemenea, scindat. Această scindare este cauzată de speciile active de oxigen care sunt generate într-un proces treptat din complecși blcomicină-fier-oxigen. Procesul este specific ciclului celular, cu efectul principal în fazele G și M.

Rezistența la bleomicină este oferită de enzima citosolică bleomicin hidrolaza, care elimină o grupare amidă din moleculă. Acest lucru este problematic în special în cazul sarcoamelor, care au niveluri ridicate de hidrolază.

Bleomicina este utilizată pentru tratamentul paliativ al carcinumelor cu celule scuamoase ale capului și gâtului, esofagului, pielii și tractului genito-urinar, inclusiv penisul, colul uterin și vulva. [259] De asemenea, este utilizat împotriva carcinomului testicular, în special în combinație cu cisplatină și vinblastină. [2] "' Principalele toxicități ale bleomicinei sunt în piele și plămâni. Alte țesuturi conțin o aminopeptidază care o inactivează rapid. Blcumicina are o toxicitate foarte mică pentru măduva osoasă; astfel, poate fi utilizată în combinație cu agenți mielosupresori. Toxicitatea pulmonară este indusă la aproximativ 10% dintre pacienții tratați, cu decese în fibroză pulmonară, cu 11%. nu sunt recomandate mai mult de 400 de unități . Toxicitatea cutanată sau mucoasă apare la aproximativ jumătate dintre pacienți.

Doza recomandată este de 0,25 până la 0,50 unități/kg (10 tu 20 unități/m [2]) administrată intravenos, intramuscular sau subcutanat o dată sau de două ori pe săptămână. Pentru menținerea pacienților cu boala lui Hodg în remisie, se administrează o doză de 1 unitate pe zi sau 5 unități pe săptămână. Blenoxanc este stabil timp de 24 de ore la temperatura camerei în soluții injectabile de clorură de sodiu sau dextroză 5% .

Mitomicina, USP. Mitumicină. Mutamicina, mitomicina C. NSC-26980, este obținută din culturi de *Streptomyces caespitosus* sub formă de cristale albastre-viulct. [261] Este solubil în apă și solvenți organici polari. Flacoane care conțin fie 5 mg mitomicină și 10 mg manitol, fie 20 mg uf mitomicină

și adriamicină (program FAM). Se utilizează în combinație cu ciclofosfamidă și Adria mycin pentru cancerul pulmonar. Remisiile complete ale carcinoamelor cu celule tranziționale superficiale ale vezicii urinare au fost obținute la 60% dintre pacienții cărora li s-au administrat instilații intravezicale de mitomicină C. [2] "'Toxicitatea limitatoare de doză este mielosupresia. caracterizată prin pancitopenie întârziată, cumulată. De asemenea, apar febră, anorexie, greață și vărsături.

Mitomicina în doze de 10 până la 20 mg/m2 [este] administrată în doză unică prin cateter intravenos. Nu trebuie administrată nicio doză repetată până când numărul de leucocite și trombocite nu s-a restabilit (~8 săptămâni).

Plicamicină, USP. Plicamicină. Mitracina. acid aureolic, mitramicină. NSC-

24559, este obținut din *Streptamyces plicatu^* sau *S. argilloccus* ca un solid galben. Este solubil în solvenți organici polari și alcalii apos; cu toate acestea, este susceptibil la oxidarea aerului în alcali. Mitramicina formează cu ușurință complexe cu magneziu și alți ioni de metal divalenți, iar acești complexe au rotații optice drastic modificate. Sunt furnizate flacoane care conțin 2,5 mg mitramicină sub formă de pulbere liofilizată, împreună cu 100 mg manitol și suficient fosfat disodic pentru a da pH-ul 7 atunci când este diluat cu apă. Medicamentul este reconstituit prin injectarea a 4,9 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile. USP. Perfuziile intravenoase scurte sunt utilizate clinic.

Plicamicina este utilizată în tratamentul tumorilor embrionare avansate ale testiculelor. [2 "*] A fost în mare măsură înlocuită, totuși, de agenți mai noi, cum ar fi hleomicina și cisplatină. În prezent, principala utilizare a mitramicinei este în boala Paget, în care reduce activitatea fosfatazei alcaline și ameliorează durerile osoase. De [asemenea] , este util în tratarea pacienților cu hipercalcemie severă sau hipercalciurie rezultată din cancerul metastatic avansat care implică oase. Plica [mycin poate produce hemoragii severe. De asemenea, apar toxicitate] pentru măduva osoasă, ficat și rinichi. Doza totală mai mică utilizată pentru hipercalcemie are ca rezultat o toxicitate mai mică.

Streptozocina. Slrcptozocin. Zanosar. NSC-85998. 2-(3-metil-3-nitrozoureido)-2-deoxi-t>glucopiranoză. este ob inut din culturi de *Streptomyces achromogenes* subsp. *streptozoticiur^* sau sintetizat din i>-glucasaminc. [2 "] Este ușor solubil în apă sau soluție salină. Sunt furnizate flacoane care conțin 1,0 g de pulbere liofilizată. Acestea trebuie refrigerate la 35 până la 46 ° F și protejate de lumină. Medicamentul este reconstituit prin adăugarea a 9,5 ml de soluție salină normală sau apă sterilă pentru injecție. USP.

Medicamentul nemodificat este eliminat rapid din plasmă după an

holus intravenos. Metaboliții demonstrează clearance-ul plasmatic trifazic cu o fază inițială scurtă. Streptozocina suferă o descompunere spontană pentru a forma ioni de metilcarboniu, care alchilează ADN-ul și inhibă sinteza ADN-ului nou.

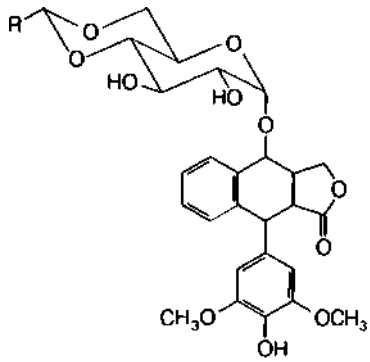
Streptozocina este indicată numai pentru carcinomul cu celule insulare metastatice al pancreasului. [267] Terapia este limitată la pacienții cu boală simptomatică sau progresivă, din cauza toxicității renale inerente a medicamentului. Până la două treimi dintre pacienții tratați cu acesta prezintă toxicitate renală. Se recomandă hidratarea adecvată pentru a reduce această toxicitate. Greața și vărsăturile apar la peste 90% dintre pacienți, ceea ce necesită ocazional întreruperea terapiei medicamentoase. Apare și disfuncție hepatică. Streptozocina este mutagenă, cancerigenă și teratogenă la animale. Carcinogeneza în urma expunerii topice este un posibil pericol. După injectarea rapidă, medicamentul nemodificat este eliminat rapid din plasmă. Timpul de înjumătățire este de 35 de minute.

PRODUSE VEGETALE

Utilizarea plantelor superioare în tratarea bolilor neoplazice datează din antichitate. Dioscoridcs a descris utilizarea colchi cine în acest scop în secolul I. În ultimii ani, oamenii de știință au încercat să selecteze și să analizeze sistematic plantele reputate a avea activitate antitumorală. Dacă se stabilește activitate pentru un membru al unei familii de plante, alți membri ai acestei familii sunt selectați și testați. Un impuls major acestei cercetări a fost dat de Hartwell la NCI. care a stabilit un sistem extins de colectare, screening și izolare a plantelor . [268] Peste 100.000 de plante au fost verificate în cadrul acestui program.

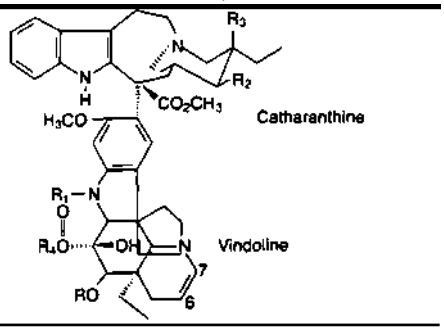
Rășină din mărul de mai. *Podophyllum peltatum,* are toaletă; a fost folosit ca remediu pentru negi. Unul dintre constituenții săi, podofilotoxina. are activitate antineoplazica, dar este foarte toxic. Această lignină inhibă mitoza prin distrugerea organizării structurale a aparatului mitotic. [270]

Derivatele timpurii ale podofilotoxinei au arătat o activitate clinică slabă, la analogii mai noi, cum ar fi derivatul epipodofilotoxinei etopozida și teniposida. sunt mult mai bune. Ambii analogi diferă de podofilotoxină prin inhibarea izomerazei II, mai degrabă decât prin asamblarea microtubulilor. [271]



Etoposide. R = CH_3

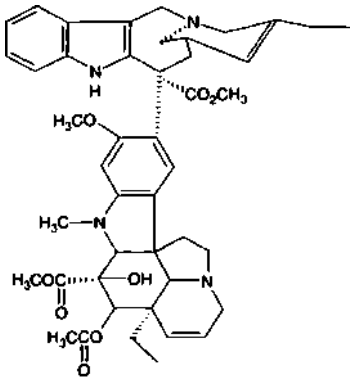
TABELUL 12-1 Alcaloizi Vinca și analogii lor



	R	R_1	R_2	R_3	R_4
VmiinMine	CH>CO CHACO	CHO	H	OH	OCH,
VnUaMine	CHICO CHACO	CH»	H	OH	OCHi
Vutosidine	(CHO.NCHJCO	CH»	OH H		OCHt
VinlcunKinc	H	CH.	Oxide		OCHi
Vmjhslnatc		CH,	H	OH	0CH»
ViodeMne		CH,	H	OH	NH^

Alcaloizii vinca sunt o familie de agenți antitumorali importanți din plante. Acești compuși au fost izolați din periwinkle *Cathuraathas rosea* la Eli Lilly Company? [7] ' Au structuri complexe compuse dintr-un fragment care contine indol, catarantină. și un fragment care conține indolină, vindolină (Tabelul 12-1). [2] "Patru compuși strâns înrudiți au activitate antitumorală: vincristina, vinblastină, vintozidină și vinlcurozină. Din acest grup, vincristina și vinblastina sunt agenți clinici dovediți. Acești doi compuși sunt utilizați împotriva diferitelor tipuri de tumori, în ciuda asemănării structurilor lor. Printre ei au fost preparați în avans o serie de compuși semisintetici și vinolici pulmonari. aprobat recent de FDA Vinglyeinatc și 6,7-dihidrovinblastinc prezintă o activitate antitumorală semnificativă [27, 1] Vindesinc seamănă farmacologic cu vincristina, dar mai puțin ncu- [Moxic]

Alcaloizii Vinca provoacă oprirea mitotică prin promovarea dis



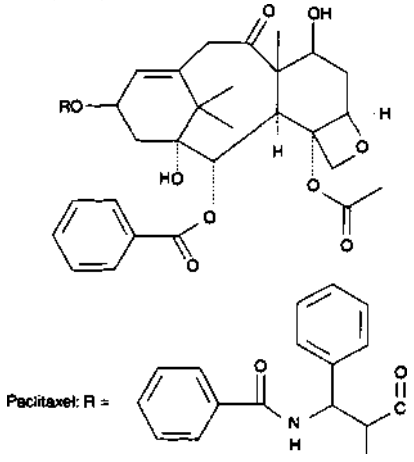
Vinorelbine

soluție de microtubuli din celule. În citoplasmă se formează cristale de microtubuli care conțin alcaloizi. [276] Vin blastina este compusul cel mai activ, în timp ce vincristina este singurul compus care provoacă inhibarea ireversibilă a mitozei . [277] Celulele pot relua mitoza după o scurtă expunere la alcaloizi vinca după ce acești compuși sunt extrași. [278]

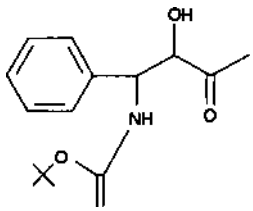
Un produs vegetal de mare interes actual în chimioterapia cancerului este paclitaxelul (Taxol). Acest compus a fost izolat din scoarța tisului Pacific Traiu *brevifoba* de către Wani ct al. în 1971. [27, 1] Pe atunci s-a constatat că are activitate antitumorală; cu toate acestea, a existat puțin entuziasm pentru dezvoltarea sa ulterioară până de curând, când potențialul său pentru activitatea clinică umană a fost sugerat prin screening împotriva tumorilor umane la șoarecii imunodeficienți. Acum este cel mai important agent antineoplazic din lume în ceea ce privește vânzările. Pacli taxel este activ împotriva cancerului ovarian refractar, cancerului de sân metastatic, melanomului metastatic și plămânului fără celule mici.
cancer.

Paclitaxelul inhibă mitoza acționând ca o otravă axului; cu toate acestea, acționează printr-un mecanism unic în promovarea ansamblării microtubulilor și stabilizarea acestora împotriva depo -limerizării. [280] Acest mecanism este în contrast cu cel al compușilor precum alcaloizii vinca, care împiedică asamblarea microtubulilor.

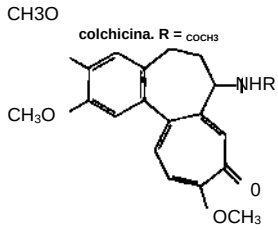
Inițial, paclitaxelul a fost obținut numai din scoarța de *Taxas brevifolia.* un copac cu creștere lentă care conține doar o cantitate mică de medicament. Acest proces este costisitor și o amenințare pentru ecologia pădurilor. În consecință, producătorul. Bristol-Myers Squibb, a dezvoltat o cale bazată pe sinteza parțială din 10-deacetilbaccatin III. care se obtine din ace de *Taxas baeeata.* un tisă europeană. Deoarece acele se regenerează rapid, aceasta este o metodă mai puțin distructivă pentru obținerea paclitaxelului. Furthennorc. 10- dcacctylbaccatin 111 este un intermediar important pentru sinteza analogilor. Un astfel de analog, docetaxel (Taxot ere), a fost preparat la Rhône-Poulenc Rorer. Este mai solubil în apă decât paclitaxelul și raportat că este mai puternic împotriva tumorilor solide, dar este relativ mai toxic decât paclitaxelul . [281] Docetaxelul este aprobat pentru cancerul de sân metastatic și pentru cancerul pulmonar fără celule mici, după ce pacienții au eșuat chimioterapia anterioară.



Docetaxel: R =



După cum sa menționat mai sus, colchicina, obținută din crocus *Col - chicum atttunale.* este cunoscută de multă vreme pentru activitatea sa antitumorală. Cu toate acestea, în prezent nu este utilizat clinic în acest scop. Utilizarea sa principală este în încetarea atacurilor acute de gută. Dintre derivații de colchicină, demccolcina (Colcemid) este activă împotriva leucemiei mielocitare, dar numai în doze aproape toxice. Colchicinele au o structură triciclică neobișnuită, care conține un inel de tropolone. Ele inhibă mitoza în metafază prin dezorientarea organizării fusului și asterilor. [282]

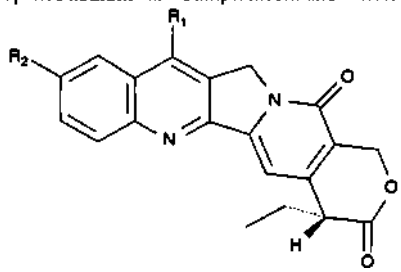


colchicina. R = $_{COCH3}$

Colcemid, R = CH_3

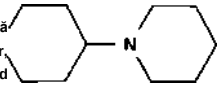
Irinotecanul a fost aprobat recent pentru terapie de primă linie . în combinație cu 5-FU și leucovorin, pentru pacienții cu carcinoame de colon sau rectale metastatice. Este un analog semisintetic al camptothecanului. [283] Camptothccin a fost izolat de *Camptotheca acuminata,* un arbore ornamental găsit în China. [284] Este foarte insolubil în apă, dar sarea sa de sodiu, preparată prin hidroliza alcalină a inelului lactonic, a arătat o activitate antitumorală promițătoare. Studiile clinice au fost în cele din urmă întrerupte din cauza efectelor toxice imprevizibile . Irinotecanul are o grupare bazică de amină terțiară, care poate fi protonată pentru a solubiliza medicamentul. Inelul de lactonă rămâne intact și crește activitatea peste cea a inelului-

opened sodium salt. Camptothecin and irinotecan inhibit to-



Camptothecan: R, = R_S = H

Irinotecan: R, = CjHs, R2 = OCN



poisomerasc 1. Citotoxicitatea este cauzată de deteriorarea ADN-ului dublu catenar, care apare în timpul sintezei ADN-ului când enzimele de replicare interacționează cu complexul ternar format din ADN. topoizomeraza I. și medicamentul. [285]

Mulți alți constituenți ai plantei prezintă activitate antitumorală semnificativă la animale și au primit evaluare clinică. Unii dintre cei mai importanți compuși sunt homoharringtonina. anguidinc. și maitansină. [28 ' 1]

Produse

Etoposid. Etoposid. VcPcsid. VP-16.213. NSC-141540, este un derivat scmisintctic al podofilotoxinei. h este furnizat în fiole de 5 ml care conțin 20 mg/ml de medicament plus 30 mg de alcool benzilic. 80 mg de polisorbat 80.650 mg de polietilen glicol 300 și alcool absolut. Acest amestec este diluat fie cu 5% dextroză, fie cu soluție salină OK pentru a da o concentrație finală de 0,2 sau 0,4 mg/mL Etoposida este, de asemenea, furnizată sub formă de capsule de 50 mg care conțin și sorbitol. Acestea trebuie păstrate la 36 până la 46 ° F.

Farmacocinetica etoposidei se potrivește unui model cu două compartimente. Un timp de înjumătățire terminal de 7 ore este independent de doză și de metoda de administrare. Aproximativ 43% dintr-o doză este recuperată în urină, din care 66% este medicament nemodificat.'*' Metaboliții primari găsiți în plasmă sunt picrohidroacizii și picrolactona: metabolitul urinar major este acidul 4-dcmethylepipodofillic. Biodisponibilitatea orală este de până la 50%.

Etoposida are o dependență marcată de program, cu efecte citotoxice în faza G. Determină ruperea catenei de ADN legată de proteine prin inhibarea topoizomerazei 11. Deși etopozida nu se leagă direct de ADN. stabilizează o formă covalentă intendiată a complexului ADN-topoizomerază II. [288]

Etoposida în combinație cu alți agenți chimioterapeutici este tratamentul de primă alegere pentru cancerul pulmonar cu celule mici. De asemenea, este eficient în combinație cu alți agenți pentru tumorile testiculare refractare și a fost utilizat în asociere sau în combinație împotriva leucemiei acute nelimfocitare . boala Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin, sarcomul furnici Kaposi. Este contraindicat la pacienții care dezvoltă - hipersensibilitate. Suprimarea măduvei osoasă care limitează doza este cea mai semnificativă toxicitate, iar alapecii reversibile apar frecvent. Greața și vărsăturile sunt de obicei controlate cu terapia standard. La administrarea intravenoasă , dispunerea etoposidei este bifazică, cu un timp de înjumătățire prin distribuție de aproximativ 1,5 ore și un timp de înjumătățire prin eliminare de 4 până la II ore.

Teniposid. Tcniposid. Vumon, FTP. VM-26. NSC- 122819. 4'-dc- mctylcpipodophyllotoxin-^-lhenylidineglc cosidc. se prepară prin tratarea cpipodofilotoxinei cu tiofen-2-caiboxaldchydc. [2 "'] Se livrează în fiolă de 5 ml, în care fiecare mililitru conține 10 mg teniposid. hili' alcool benzilic. 60 mg A/./V-dimctilacetumidă. 50 mg Cremophor EL. acid maleic pentru ajustarea pH-ului la 5.1 iar volumul absolut de alcool la mL de preparare este stabilă la 4 ani. temperatura Se 0 diluat cu cel puțin cinci echivalenți de soluție de clorură de sodiu: înainte de perfuzie intravenoasă.

Teniposida se leagă în mare măsură de proteine de albumină și joacă dezintegrare biponcțială. Cea mai mare parte a excreției urinare,' ca metaboliți.

Ca agent unic, teniposida este activă împotriva sarcomului Kaposi, limfoamelor, mielomului multiplu, cancerului de col uterin și cancerului pulmonar cu celule mici. [21 *'] Este activ în combinație cu citarabina împotriva leucemiei limfocitare acute refractare, care este singura indicație aprobată de FDA. Toxicitatea care limitează doza este leucopenia. Se observă și trombocitopenie. Flebita chimică la locul injectării este frecventă. Ca și în cazul etoposidei, tratamentul prelungit cu tenipozidă poate provoca leucemie mielogenă acută secundară. [291]

Sulfat de vinblastină, USP. Sulfat de vinblastină. Vclhan. lincaleucoblastinc. VLB. NSC-49842, este un alca- loid antitumoral izolat din *Vinca rosea* l... planta periwinkle. [272] Il este solubil în apă și alcool. Sunt furnizate flacoane

care conțin 10 mg sulfat de vinblastină ca dop liofilizat. Se reconstituie prin adăugarea de soluție injectabilă de clorură de sodiu conservată cu fenol sau alcool benzilic.

Vinblastina intravenoasă este eliminată rapid din plasmă și eliminată într-un model trifazic. Volumul aparent de distribuție este de 3 până la 4 ori volumul sanguin. O mare parte t'3%) este reținută în organism, dar o parte este excretată intactă în urină și bilă. [292] Există un anumit metabolism la dcacctil vinblastină, care este mai activă decât compusul de bază.

Modul de acțiune este legarea tubulinei, care inhibă asamblarea microtubulilor și formarea fusului microtubulilor. Această legare determină acumularea de celule în metafază.

Vinblastina a fost folosită pentru ameliorarea unei varietăți de boli neoplazice. Este unul dintre cei mai eficienți agenți individuali împotriva bolii Hodgkin și poate fi utilizat în chimioterapie combinată pentru pacienții care au recidive după tratamentul prin programul MOPP. Tumorile avansate ale celulelor germinale testiculare răspund la vinblastină singură sau în combinație . Se obțin efecte benefice și împotriva limfomului limfocitar, limfomului histiocitar, micozei fungoide. sarcomul lui Kaposi. Boala Lettcrer-Siwc, resis Linchoriocarcinom și carcinom mamar. Toxicitatea limită este leucopenia, care atinge valoarea maximă la 5 până la 10 Jays după ultima doză. Simptomele gastrointestinale și neurologice apar și sunt dependente de doză. Extravazarea în timpul injectării poate duce la celulită și flebită.

Sulfat de vincristină, USP. sulfat de vincristină. Oncovin, himcristine VCR. LCR. NSC-67574. este izolat din *Vinca wen* L. [272] Sulfatul este un solid cristalin care este solubil în apă. Este furnizat în flacoane care conțin cither 1 mg de sulfat de linvristine și 10 mg de lactoză, sau 5 mg de vincristine și 50 mg de lactoză. Fiecare mărime are un ulei însoțitor de 10 ml de soluție bacteriostatică de clorură de sodiu care conține 90 mg de clorură de sodiu și 0,9% alcool benzilic. Produsul farmaceutic reconstituit poate fi păstrat 14 zile la frigider.

După administrare, vincristina este distribuită rapid în țesuturi și legată de elementele sanguine formate. Eliminarea este „afazică, cu mai mult de jumătate din medicament eliminat în 20 de minute. Modul principal de eliminare este extracția hepatică cu secreție în bilă.

Vincristina se leagă reversibil de tubulină, oprind asamblarea microtumurilor, ceea ce oprește diviziunea celulară în metafază. [29] ' Această oprire temporară provoacă un bloc al ciclului celular numit *stat- •»/kineză.* Rezistența la vincristină rezultă din creșterea nivelului celular de P-glicoprotcină.

Vincristina este eficientă împotriva leucemiei acute. În combinație cu prednison, produce remisie completă la 90% dintre copiii cu LLA. [169] Este utilizat în programul MOPP de chimioterapie combinată pentru boala Hodgkin. [294] Alte tumori care răspund la vincristină în combinație cu alți agenți antincoplazici includ osarcomul limfatic. sarcom cu celule reticulate, rabdomiosarcom, neu roblastom. și tumora lui Wilms. Deși spectrele tumorale ale vinblastinei și vincristinei sunt similare, există o lipsă de rezistență încrucișată între cele două. Deoarece vincristina este mai puțin mielosupresoare decât vinblastina, este preferată în combinație cu agenți mielotoxici. Cea mai gravă toxicitate clinică a vincristinei este neurologică, cu parestezii, pierderea reflexelor tendinoase profunde, durere și slăbiciune musculară. Aceste simptome pot, de obicei, inversate prin scăderea dozei sau suspendarea terapiei. Acțiunea rapidă a vincristinei în distrugerea celulelor canceroase poate duce la hiperuricemie. Administrarea de alopurinol poate preveni această complicație.

Tartrat de vinorelbină. tartrat de vinorelbină. Navelbinc. este un nou alcaloid vinca scmisynthctic derivat din vinblas tine prin pierderea unui carbon din inelul C' și deshidratarea în inelul D'. atât în fragmentul eatharanthine. Se numește 3'.4'-didehidro-4'-deoxi-C'-norvincalcukoblastinc. Navclbine este furnizat în flacoane care conțin 10 mg/mL de soluție într-un volum de 1 mL de apă pentru preparate injectabile sau 10 mg/mL de soluție într-un volum de 5 mL de Waler pentru injecție. Flacoanele nedeschise sunt stabile la temperatura camerei timp de până la 72 de ore. Se diluează la o concentrație de 0,5 până la 2 mg/ml cu injecție de clorură de sodiu 0,9% sau injecție de dextroză 5% pentru perfuzie intravenoasă sau administrare intravenoasă lentă.

Mecanismul principal de acțiune al vinorelbinei este legarea de tubulină, care inhibă asamblarea microtubulilor. Poate fi mai specific decât alți alcaloizi vinca pentru microtubuli mitotici . Vinorelbina a fost aprobată de FDA pentru tratarea cancerului pulmonar nerezectat avansat, fără celule mici. Cel mai important efect secundar este granulocitopenia.

Paclitaxel. Paclitaxel. Taxol. este o diterpenă obținută din ace și scoarță de tisa de vest. *Teuns brevi- folia.* [21 ''] sau prin front de sinteză parțială compuși strâns înrudiți obținuți de la specii similare. Este formulat ca o soluție sterilă concentrată care conține 30 mg de paclitaxel într-o fiolă de 5 ml care conține un amestec de ulei de ricin polioxilat 50%. Cremofor EL. și 50% alcool deshidratat. USP. De obicei, este reconstituit în 50 ml de D5W. Soluțiile trebuie utilizate în 24 de ore de la reconstituire. Se administrează numai prin perfuzie intravenoasă.

Eliminarea paclitaxelului din plasmă urmează un model de eliminare bifazic. Aproximativ 97,5% din acesta se leagă de proteinele plasmatice. Clearance-ul este trifazic și rezultă în principal din extracția hepatică și excreția biliară. Unsprezece metaboliți au fost detectați în plasmă, dar nu au fost identificați. [2 *' 5]

Paclitaxelul este o otravă mitotică care acționează printr-un proces unic. Promovează asamblarea microtubulilor și îi stabilizează împotriva depolimerizării. Acest proces blochează trecerea ciclului în mitoză. [280] Paclitaxelul este foarte activ împotriva cancerului ovarian refractar și eficient împotriva cancerului de sân metastatic, melanomului metastatic și cancerului pulmonar fără celule mici. Se utilizează în combinații care conțin doxorubicină.

cisplatină și filgrastim (un factor de stimulare a coloniilor de granulocite umane produs prin tehnologia ADN recombinant). Hipersensibilitatea apare la unii pacienţi în decurs de 10 minute de la începerea perfuziei. S-a sugerat că alergenul este diluantul Cremophor EL. [296] Neuropatia periferică reversibilă este frecventă în cazul perfuziilor prelungite. De asemenea, apar bradicardie, tulburări gastro-intestinale, simptome asemănătoare gripei și alopecie totală.

Docetaxel. Docetaxel. Taxotere. RP-56967. NSC- 628503. se prepară dintr-un precursor obţinut din ace ale plantei de tisă. [297] Se furnizează sub formă de probă de 20 mg în 0,5 ml de polisorbat 80 sau ca probă de 80 mg în 2 ml de polisorbat 80. ambele în flacoane cu doză unică cu diluant adecvat - pentru injecție. Probele trebuie păstrate la 2 până la 8°C și protejate de lumină. Dozele recomandate sunt de 60 până la 100 mg/m ^{2} IV timp de 1 oră la fiecare 3 săptămâni pentru cancerul de sân sau 75 mg/m ^{2} pentru cancerul pulmonar fără celule mici.

Docetaxelul este indicat pentru cancerul de sân după eșecul chimioterapiei anterioare și pentru carcinomul pulmonar non-mic, după eșecul terapiei pe bază de platină. Efectele toxice includ neu tropenia. retenție de lichide, mutageneză, erupție cutanată și simptome neurologice. [298] Hemoleucograma periferică trebuie efectuată din cauza miclosupresiei. Farmacocinetica indică un model cu trei compartimente cu timpi de înjumătățire de 4 și 36 de minute și 11,1 ore. Medicamentul se leagă de proteine în proporție de 94%.

COMPUȘI DIVERSI

În 1965. Rosenhcrg a investigat efectele câmpurilor electrice asupra bacteriilor și a constatat că *Escherichia call* a format filamente lungi în loc să se divizeze. [299] Ulterior, acesta a descoperit că acest efect nu a fost cauzat de curentul electric . bitt de un complex. |Pt(Cl) $_4$ (NH1) ;|" s-a format din electrodul de platină în prezența ionilor de amoniu și clor.® Această descoperire a fost urmată de testarea unei varietăți de complexe neutre de platină împotriva tumorilor, cu rezultatul că cfs-diclorodiamniineplalinum II (cisplatină) a devenit în cele din urmă stabilit ca agent clinic [261]

Acest complex de platină este un inhibitor puternic al ADN-polimerazei . Activitatea și toxicitatea sa seamănă cu cele ale agenților de alchil. S-au obținut dovezi considerabile pentru legarea ADN-ului de către complexul de platină, în care cele două cloruri sunt înlocuite de *atomii de azot sau oxigen* ai purinelor. Aceste dovezi includ renaturarea facilitată. în creșterea coeficientului de sedimentare, hipercromicitatea spectrului ultraviolet al ADN-ului și reacția selectivă a complexului cu guanina asupra altor baze.'" [2]

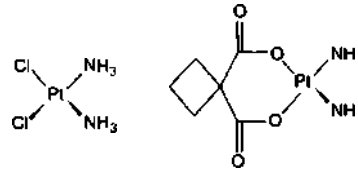
Multe alte complexe de platină au fost găsite active împotriva tumorilor. În general, (clasificarea izomerilor *cis* în care o pereche de liganzi sunt anioni monodentați cu capacitate intermediară de lăsare (ex. clorură) sau anioni bidentatc (ex. malonat). iar cealaltă pereche sunt amine mono- sau bidentate. [2] "' Printre analogii mai semnificativi se numără carboplatinul, liderul actual în vânzările de platine , care este liderul în vânzările de platine. pentru tratamentul cancerului ovarian și care ulso este utilizat împotriva - cancerului pulmonar, genito urinar și al capului și gâtului.'" [4, "' 5]

Alte complexe de platină de interes actual sunt oxaliplatina. care are. oxalat si l.2-diaminociclohcxanc as

liganzi,'" [6] și ormaplatin, un complex Pt (IV) ai cărui șase liganzi includ patru cloruri și 1,2-diaminociclohexan. Ormaplatina trebuie redusă la dicloro-1,2-diaminociclohexan Pt (II) pentru activare.'" [7]

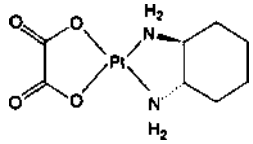
Trioxidul de arsen a fost utilizat într-o varietate de roluri terapeutice, inclusiv infecții parazitare, reumatism și astm. Recent, a fost găsit activ împotriva lealemiei proniyelocitare. care se caracterizează prin translocarea *PML/RAR- o* expresie a genei. Specia activă este acidul dimetilarsenic, care este format din trioxidul de arsen de către enzimele hepatice metil transferază. Această specie produce fragment de ADN, leu caracteristic apoptozei.

Hidroxiureea este cunoscută de mai bine de 100 de ani, dar activitatea

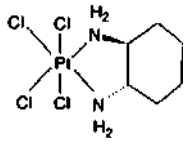


Cisplatin

Carboplatin



Oxaliplatin



Ormaplatin

sa antitumorală nu a fost descoperită până în 1963. Il este activ împotriva celulelor cu proliferare rapidă în faza synlhexb, timp în care previne formarea dezoxiribonucleotidelor din ribonucleotide. Modul său de acțiune este inhibarea ribonucleotid difosfat reductazei, o enzimă formată din două subunități proteice. ' [,,5] Face acest lucru interferând cu porţiunea care conţine fier a uneia dintre aceste subunități.'" [9]

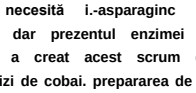
NN

H ? NN^NH.
H

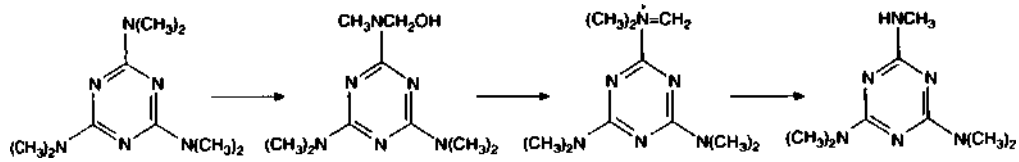
Un alt compus foarte vechi găsit recent activ împotriva tumorilor este guanazolul. [21] "Acest diaminotriazol seamănă cu hidroxiureea prin capacitatea sa de a limita sinteza ADN-ului prin inhibarea reducerii ribonucleotidelor. Este activ clinic ir. induce remisiile leucemiei acute adulte. [2] "

În 1953. Kidd a descoperit (injecțiile cu pălărie cu set de cobai» au provocat regresii ale anumitor tumori transplantate la mxc și șobolani. [212] Investigațiile ulterioare au arătat că aceste tumori necesită i.-asparaginc ca nutrient, dar prezentul enzimei i.-asparaginasc a creat acest scrum de aminoacizi de cobai. prepararea de L-asparaginasc pentru studiile clinice urmează descoperirea că *E. coli* produce o formă a acestuia care are actinitate antincoplastică. [1] „Astfel, culturile de masă sunt recoltate și tratate cu sulfat de amoniu pentru a rupe celulele, iar enzima eliberată este izolată prin extracție cu solvent și cromatografie.

Hydroxyurea



Guanazole



hexametilmelamină Pentamelilmelamină

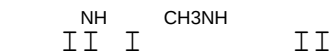
Materialul foarte pur se obține prin filtrare pe gel sau cromatografie de afinitate, urmată de cristalizare. E. *colt* en zyme are o masă moleculară de 120.000 până la 141.000 daltoni, un punct izoelectric de 4,9 până la 5,2. și un Km de 1,2 X Hr'.' [1] '

Preparatele anterioare de L-asparaginază conţineau endotoxine din *E. coll,* dar acestea sunt absente în noile preparate mai pure . Clearance-ul enzimei din plasmă se datorează unei reacții imunologice în care se combină cu proteine. Această reacție poate duce la sensibilizare la unii pacienți. Pacienții care nu pot tolera L-asparaginaza de la *E. coll* miglit să fie tratați cu preparatul din *Envinia canttowra;"*'* Rezistența tumorală se bazează pe dezvoltarea asparagin-sintetazei de către celulele tumorale."

Pegaspargaza este o versiune modificată a asparaginazei în care enzima este conjugată covalent cu fire de monometoxipropilen glicol polimeric (PEG), care au greutăți moleculare de aproximativ 5.000. Este utilizat în - chimioterapia combinată a pacienților cu LLA care sunt sensibili la t.-asparaginaza naturală.

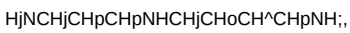
Altretamine (hexumetilmelamina) este aprobată de FDA pentru utilizare ca agent unic pentru cancerul ovarian rezistent. ' [18] ore este metabolizată rapid în pentametilmelamină, tetrametilmelamină. și alți șapte compuși. Pentamet ilmelamina are și activitate antitumorală. Un mod de acțiune sugerat pentru altretamină este hidroxilarea unuia dintre fragmentele de metil pentru a da compusul hidroximetil corespunzător ? [1] ' Acest compus este o carbinolamină care poate pierde ion hidroxid la fonii un ion de imoniu capabil fie de alchilarea unei macromolecule, fie de hidroliză la pentametilmclatnină. Acest proces poate fi repetat în transformarea pcntamctylmelaminei Io într-un agent de alchilare sau în tetrametilmelainină.

Mcthylglyoxal bis(guanilhidrazona) (mitoguazona) are activitate antitumorală la om. Interferează cu sinteza poliaminelor pentru a bloca metabolismul nuclear și mitocondrial. [20] Multe dintre acțiunile sale sunt legate de funcțiile spermidinei, cu care seamănă ca structură. Astfel, concurează cu spermidina pentru purtătorul de transport și locul de legare intracelular. De asemenea, inhibă biosinteza spermidinei. Efectele sale antiproliferative asupra celulelor pot fi prevenite prin administrarea de spcmiidine. [21] Au fost preparate multe alte bis(guanilhidrazone) . dar niciunul nu s-a dovedit superior derivatului de metilglioxal.



Miloguazonă

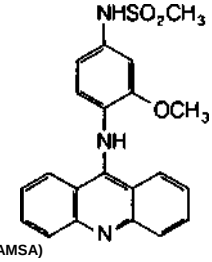
[Mctylglyoxal Bis(guany lhydrazone)]



Spermidină

Printre medicamentele antineoplazice mai noi. 4-[(9-acridinil)-amino|metansulfon-nr-anisidida (m-AMSA) a arătat un spectru larg de activitate în studiile clinice timpurii. A oferit unele remisiuni în cazurile refractare de cancer de sân, melanom malign și leucemie mielocitară acută. Leucopenia este toxicitatea limitatoare. [22]

m-AMSA (amsaerina) este un derivat de acridină despre care se crede că se leagă de ADN prin intercalare. Totuși, nu afectează sinteza ADN-ului. [2] „Acest compus a fost conceput în mod rațional ca un membru al unui grup de acridinilaminoetansulfonamide". [24] Anterior, o serie de alți derivați de acridină au prezentat activitate antitumorală.



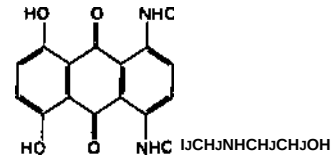
Amsaerine (m-AMSA)

Importanța clinică a antraciclinelor a stimulat sinteza și screening-ul antrachinonelor cu structuri parțiale și tracicline . Unul dintre cei mai buni dintre acești analogi este mitoxantrona. care are doi substituenți hidroxil și doi 2-[(2-hidroxietilamino)elhil|amino pe nucleul antrachinonic. ' [2] ' La fel ca doxorubicină, mitoxantrona intercată în ADN și inhibă ADN-topoizomeraza II' [26] : oricum . nu este un substrat pentru reductaze și nu formează radicali liberi de oxigen într-un proces de ciclu redox. În consecință. este mai puțin cardioloxic decât doxorubicină. Mitoxantrona este aprobată pentru inducerea remisiilor în leucemia acută nelimfocitară, de obicei în combinație cu citarabina.

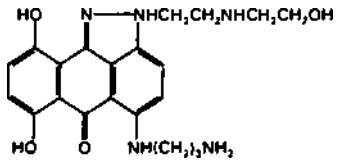
I,CH,NHCH,CH,OH

Piroxantronc este un antrapirazol înrudit structural cu mitoxantrona având doi hidroxili fenolici și catene laterale care conțin grupări amino; cu toate acestea, inelul său de chinonă

este modificat pentru a face parte dintr-un inel pirazolic cu un atom de azot pe următorul inel. ' [27] Modul de acțiune al piroxantronc este intercalarea și interferența cu sinteza DN A prin inhibarea șablonului. Cardiotoxicitatea este scăzută deoarece nu suferă cicluri redox. [328] Piroxantrona este în prezent în studii clinice.



Mitoxantrone



Piroxantrona

Antiparazitarul dntg suramin sodiu (Capitolul 8) a fost folosit de multă vreme pentru a trata tripanosomul! și infecții filariale. De asemenea, inhibă transcriptaza inversă în virusurile tumorale ARN. Activitatea antitumorală a fost demonstrată în cancerul de prostată refractiv hormonal" [29] și în carcinomul ovarian avansat. Sur amin acționează printr-o varietate de mecanisme biologice, inclusiv inhibarea hyaluronida.se . ureaza, hexokinaza. ARN-polimeraza . ADN topoizomeraza II. și enzime lizozomale. [330] Afectează sinteza și degradarea ATP și inhibă enzimele mitocondriale. Transducția semnalului în celule este inhibată de legarea suraminei de factorii de creștere a tumorii și kinazele proteice . [331] Suramina poate, de asemenea, inhiba angiogeneza și induce diferențierea celulară normală prin creșterea glicoaminoglicanilor tisulari . [332]

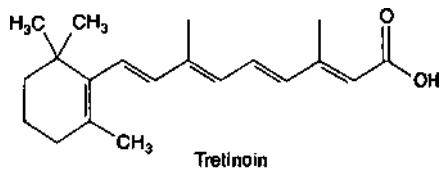
Deși activitate antitumorală a fost găsită pentru nitratul de galiu în studiile clinice de fază II. [3] "utilizarea sa aprobată este pentru tratarea -hipercalcemiei asociate cancerului. [314] Sa dovedit a fi superioară calcitoninei și etidronatului în această utilizare. Materialul clinic este nonahidratul $Ga(NO_3)_3$.

Retinoizii reglează creșterea celulară și induc diferențierea într-o mare varietate de tipuri de celule precoplastice și neoplazice și induc apoptoza în anumite celule. Acțiunile metaboliților vitaminei A și ale retinoizilor sintetici asupra receptorilor retinoizi reglează expresia unor gene specifice, care controlează multe proteine celulare importante care au un rol esențial în celule. În plus, retinoizii inhibă expresia ornitin decarboxilazei și a transglutaminazei tisulare, enzime foarte exprimate în anumite tumori. Receptorii retinoizi sunt clasificați în două subfamilii: receptorii acidului retinoic și receptorii retinoizi X, care funcționează ca factori dependenți de ligand pentru transcripția genelor. [335] Fiecare subfamilie conține trei izoforme distincte.

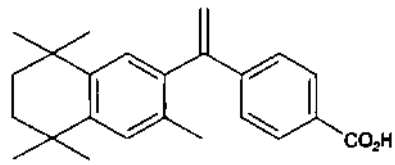
Tretinoina (acidul tranj-rctinoic) este un metabolit normal al retinolului (vitamina A). Poate induce diferențierea normală într-o varietate de celule maligne, în special celulele de leucemie promielocitară acută, iar efectele sale de diferențiere sunt sporite de o varietate de alți agenți, inclusiv medicamente citotoxice, citokine . și solvenți polari. [336] Tretinoina locală produce regresia carcinomului bazocelular la majoritatea pacienților și reduce dimensiunea leziunilor cutanate în sarcomul Kaposi legat de SIDA. [337]

Utilizarea pe scară largă a tretinoinului și a retinoizilor inel care apar în mod natural este limitată de efectele secundare nedorite, care apar probabil din activarea mai multor receptori. Recent, compuși selectivi pentru receptorii retinoizi X

au fost dezvoltate în efortul de a limita efectele secundare. Unul dintre acești agenți selectivi, bexarotenul, a fost aprobat pentru utilizare la pacienții cu limfom cutanat cu celule T care este refractar la terapia sistemică anterioară. [338] Se administrează oral în capsule gelatinoase.



Tretinoin



Bexarotene

Sargramostim (GM-CSF. Leukine) este o proteină umană naturală produsă prin tehnici ADN recombinant cu drojdii sau bacterii ca organism gazdă. Această proteină parțial glicosilată conține 120 până la 127 de aminoacizi și două punți disulfurice interne. Produsul derivat din drojdie este aprobat de FDA pentru a promova recuperarea măduvei osoase la pacienții cu leucemii sau limfoame care sunt supuși unui transplant autolog de măduvă osoasă. [339]

Filgrastim promovează, de asemenea, producerea de precursori de neutrofile în măduva osoasă. Acest factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) este o proteină de 175 de aminoacizi fabricată prin tehnologia ADN-ului recombinant. Este identică în secvență cu proteina naturală, cu excepția unei metionine N-termiml necesare pentru exprimarea în *E. coli.* Nu are glicozilare din cauza producerii sale în *E. coli.*

Terapia fotodinamică este un proces în două etape în care pacientului i se injectează un agent fotosensibilizant și apoi, după ce acest agent s-a difuzat în tot corpul, se aplică lumină laser pe tumori. Singurul antineoplazic antineoplazic aprobat până acum este porftmer sodium (Photofrin II). Este un oligomer poliporfirin legat prin legături eter și ester și formează agregate cu o masă moleculară combinată de aproximativ 10.000 daltoni. Când este supus luminii laser, dă o fluorescență portocalie-roșu și activează oxigenul molecular pentru a forma specii care atacă ADN-ul și produc clivajul catenelor. Acest proces este utilizat pentru ameliorare la pacienții cu cancer esofagian complet obstnteted sau cu cancer pulmonar cu celule non-mici endobrahice. [340]

Produse

Cisplatină. Cisplatină, Platinol. NSC-119875, CDDP. i> preparat prin tratarea cloroplatinitei de potasiu cu amoniac . [301] Este un solid alb solubil în apă furnizat în flacoane de culoarea chihlimbarului care conțin 10 mg de cisplatină sub formă de pulbere liofilizată. Pentru reconstituire, se adaugă 10 ml de apă sterilă, iar soluția rezultată este diluată în 2 L de dextroză 5% în 0,5 w 0,33 N soluție salină care conține 347,5 g de manitol .

Cisplatinul are o curbă de dispariție trifazică, cu o durată de viață la deal de 20 de minute, 48 până la 70 de minute și 24 de ore. Glomrr-

filtrarea ulară şi secreţia tubulară în rinichi elimină 90% din doză.

Interacţiunea cu ADN-ul este modul principal de activitate a cisplatinei. Legăturile încrucişate intracatenare sunt produse şi provoacă colţi în conformaţia ADN-ului care afectează replicarea. [342]

Cisplatina este utilizată în combinaţie cu bleomicina şi vin blastină pentru tumorile testiculare metastatice. Această combinaţie reprezintă o îmbunătăţire semnificativă faţă de tratamentele anterioare . [343] Ca agent unic sau în combinaţie cu doxorubicina , cisplatina este utilizată pentru remiterea tumorilor ovariene metastatice. Alte tumori care au demonstrat sensibilitate la cisplatină includ cancerul penisului, cancerul vezicii urinare, cancerul de col uterin, cancerul de cap şi gât şi cancerul pulmonar cu celule mici. Toxicitatea majoră care limitează doza este insuficienţa renală cumulată asociată cu afectarea tubulară renală. Hidratarea pacienţilor cu fluide intravenoase înainte şi în timpul tratamentului cu cisplatină reduce - semnificativ incidenţa toxicităţii renale. [344] Mielo- suprimare. greaţa şi vărsăturile şi ototoxicitatea apar, de asemenea, frecvent.

Doza obişnuită pentru tumorile testiculare metastatice este de 20 mg/nr intravenos zilnic timp de 5 zile, o dată la 3 săptămâni pentru trei cure. Tumorile ovariene metastatice sunt tratate cu 51) mg/nr intravenos o dată la 3 săptămâni. Hidratarea pre-tratament este recomandată pentru ambele regimuri. [341]

Carboplatină. Carboplatin, Paraplatin, CBDCA, JM8, NSC-241240, cis-diaminef 1,1-ciclobutancdicarboxala-tojplatină (11), se prepară prin tratarea cw-Pt $(NHJ)_2 1;$ cu sulfat de argint urmat de sarea de bariu a acidului 1,1-ciclobuunedicarboxilic. [345] Este de aproximativ 10 ori mai solubil în apă decât cisplatina, iar rata sa de hidroliză este mult mai lentă decât cea a cisplatinei. Hidroliza legăturilor carboxalato dă intermediari acvaţi tranzitori care se leagă de ADN. Carboplatin este furnizat în flacoane care conţin 50, 150 şi 450 mg de pulbere liofilizată sterilă plus o cantitate echivalentă de manitol. Flacoanele au o perioadă de valabilitate de 3 ani. Pentru reconstituire. medicamentul este de obicei diluat cu 500 ml de clorură de sodiu pentru perfuzie sau D5W şi este administrat prin perfuzie.

Clearance-ul plasmatic al carboplatinei este bifazic, cu până la 65% excretat prin urină. Există puţină legătură cu plasmă l proteine şi fără metabolism adevărat.

Carboplatin este aprobat de FDA pentru tratamentul cancerului ovarian avansat. Are rezistenţă încrucişată cu cisplatină în această tumoare. Activitatea a fost, de asemenea, raportată în cancerul cu celule non-mici, cancerul de cap şi gât şi cancerul testicular. Toxicitatea obişnuită care limitează doza este suprimarea măduvei osoase, în special trombocitopenia. Nefrotoxicitatea este mult mai puţin frecventă decât în cazul cisplatinei. [346]

Hidroxiuree, USP. Hidroxiuree. Hidree, hidroxi-cirbamidă. NSC-32065, se prepară din clorhidrat de hidroxilaminc şi cianura de potasiu.- [347] Este un ■olid cristalin cu solubilitate bună în apă. Sunt furnizate capsule care conţin 500 de dispozitive de hidroxiuree.

După difuzia pasivă în celule, hidroxiureea inhibă nbonucleotide reductazei, ceea ce are ca rezultat scăderea nivelului de dezoxiribonucleotide.- [34] " Hidroxiureea poate interfera cu (funcţia enzimei prin chelarea cu cofactorul său feros de fier.

Hidroxiureea este bine absorbită după administrarea orală.

şi produce niveluri serice de vârf de 0,3 până la 2,0 mM aproximativ 1 până la 2 ore mai târziu. Aproximativ 50% dintr-o doză este degradată în ficat şi excretată sub formă de uree şi co_2. Acidul acetohidroxamic este un metabolit major la om.

Hidroxiureea este activă împotriva melanomului, leucemiei mielocitice cronice şi carcinomului ovarian metastatic. Este utilizat în combinaţie cu radioterapia pentru cancerul capului şi gâtului. Principala toxicitate este deprimarea măduvei osoase exprimată ca leucopenie, anemie şi. ocazional, trombocitopenie. De asemenea, apar toxicitate gastrointestinală şi reacţii dermatologice.

Asparaginaza. (.-Asparaginaza EC 3.5.1.1. colapaza. t.-ASP. L-asnaza. i.- asparaginaza amidohidrolasc, NSC- 109229 (E. *coli). Erwinia* asparaginaza (NSC-106997), este o enzimă izolată comercial din *E. coli* cu câte patru subunităţi de greutate moleculară . 32.000 până la 34.000 şi un loc activ pe subunitate." [341] „Izolatul nu este pur şi potenţa variază în funcţie de lot, în consecinţă, potenţele lotului sunt evaluate în funcţie de unitatea internaţională de asparaginază (1U), care este activitatea enzimatică care eliberează Igmol de amoniac în condiţii de liparagină l în flacoane de 10.000 Ul care conţin, de asemenea, 80 mg de manitol *(E. coli) sau 20 mg de* dextroză şi 0,6 mg de clorură de sodiu *(E. caratoeora).*

Medicamentul reconstituit se administrează prin perfuzie sau prin - injecţie intramusculară. Reacţiile alergice pot apărea la până la 2,5% dintre pacienţi. Acestea includ şocul anafilactic care pune viaţa în pericol. Producătorul recomandă testarea pielii înainte de administrare. Pacienţii alergici la preparatul *de E. coli* pot fi trecuţi la preparatul *Erwinia* ; cu toate acestea, rata anafilactoidului încrucişat este de aproximativ 25% la copii, L-asparaginaza conjugată cu polietilen glicol (PEG- Asparaginaza) prezintă imunogenitate minimă, deşi toxicitatea gastrointestinală poate fi mai mare. Asparaginaza are o penetrare foarte slabă în ţesutul vascular şi este eliminată lent şi imprevizibil din plasmă. Eliminarea este bifazică, cu un timp de înjumătăţire iniţial de 4 până la 9 ore şi un timp de înjumătăţire final de 1,4 până la 1,8 zile. [35] "

Asparagina este necesară pentru biosinteza proteinelor. Deşi celulele normale pot sintetiza asparagina, tumorile precum ALL nu au această capacitate şi depind de compusul exogen . Administrarea asparaginazei reduce concentraţia de asparagină în plasmă, făcând-o indisponibilă celulelor leucemice. [351] Asparaginaza este utilizată în chimioterapie combinată pentru a induce remisiuni în LLA. iar PEG-asparaginc a demonstrat activitate în limfomul non-Hodgkin. Pe lângă hipersensibilitate, efectele secundare includ leziuni gastrointestinale, toxicitate hepatică şi pancreatită.

Pegaspargaze. Pcgaspargaze. PEG-i.-asparaginaza, este o versiune modificată a enzimei L-asparaginaza. Este un conjugat covalent cu unităţi de monomctoxipropilenglicol (PEG) cu mase moleculare de aproximativ 5.000 dal tone. Pegaspargaza este furnizată sub formă de soluţie salină tamponată cu fosfat care conţine 750 HJ/mL. Doza uzuală este de 2.500 lU/ m^2, de preferinţă prin injectare IM. În general, este folosit în

combinație cu alți agenți chimioterapeutici la TOȚI pacienții care sunt hipersensibili la t.-asparaginaza. Efectele toxice includ reacții alergice, cum ar fi bronhospasmul și anafilaxia. De asemenea, apare și epuizarea proteinelor serice și a anticoagulantelor.

Altretamina. **Altretamina. Hexalcn. mina de hexametilmela . NSC-13875. NNN'.N'.N".N"-hexametil-l.3,5-tri-azin-2.4.6-triaminc. este preparat din dimetilamină și clorură de cianură [76] și formulat sub formă de capsule de gelatină tare de 50 mg care conțin și lactoză și stearat de calciu. Acestea trebuie păstrate la temperatura camerei într-o sticlă închisă etanș, care conține un desicant.**

Administrarea se face pe cale orală și există variații considerabile în biodisponibilitate și farmacocinetică. Este metabolizat rapid prin N-dcmcthylation prin microsome hepatice . Principalii metaboliți includ pentametilmclamină și tetrametilmelamină. Un posibil mod de acțiune - implică hidroxilarea unei grupări metil la derivatul hidroximetil corespunzător, o carbinolamină care poate pierde ionul de hidroxid pentru a forma un ion de imoniu capabil fie de alchilare, fie de hidroliză la monometilamină. [77]

FDA a aprobat altretamina ca agent unic pentru tratamentul cancerului ovarian rezistent. [78] De asemenea, este activ în regimuri combinate împotriva acestei tumori. Toxicitatea gastrointestinală, manifestată ca anorexie, greață și vărsături, limitează doza. Apare neurotoxicitatea, dar este de obicei reversabilă .

Clorhidrat de mitoxantronă. Clorhidrat **de mitoxantronă . Novantrone. DHAD. NSC-301739,1-4-dihidroxi-5,8-bis[[2-|(2-hidroxietil)amino|etil|amino|-9.IO-antracendionă diclorhidratc. DHAQ (bază liberă), se prepară din 2,3-dihidroxichinazarină prin tratament cu 2-(2-amino-etil-amino)cthanol urmat de oxidarea cloranilului .”' Se furnizează în flacoane care conțin 10, 12, 5 sau 15 ml dintr-o soluție sterilă de 2 mg/mL de clorură de sodiu, stabilă, la temperatura camerei, ani de sodiu, clorură de sodiu, stabilă. acid acetic sunt prezente ca ingrediente inactive. Aceste preparate sunt diluate cu cel puțin 50 ml de clorură de sodiu pentru injecție sau dextroză 5% pentru injecție și se administrează sub formă de perfuzie.**

Mitoxantrona se leagă până la 78% de proteinele plasmatice. Profilul concentrație serică-calar este adaptat unui model cu trei compartimente, care are un timp de înjumătățire în fază de 2,4 până la 15 minute, corespunzător distribuției în elementele sanguine formate; un timp de înjumătățire în fază J de 17 minute până la 3 ore, corespunzător redistribuirii în sânge și diferite țesuturi: și un timp de înjumătățire în fază Y de 2,9 până la 298 ore.”-' Cele mai mari concentrații ale medicamentului se găsesc în ficat, pancreas, tiroidă, splină, inimă și măduva osoasă.

Modul de acțiune al mitoxantronei implică intercalarea și inhibarea topoizomerazei II. "' [1] Spre deosebire de doxoru bicin. nu suferă cicluri redox pentru a forma radicali liberi de oxigen, deoarece potențialul său redox este în afara capacității de reducere a reductazelor de la mamifere. Mitoxantrona este aprobată pentru terapia de inducere a remisiunii în leucemia acută nelimfo-cilică, unde este utilizată de obicei cu citarabina." [5] De asemenea, este activ împotriva altor leucemii, cancerului de sân și cancerului ovarian. Efectul toxic limitator de doză este mielosu-

presiune. care implică de obicei leucopenie. Alte efecte toxice includ greața și vărsăturile. Toxicitatea cardiacă poate apărea la administrarea pe termen lung a dozelor mari de mitoxantronă.

Nitrat de galiu. **azotat de galiu. Ganite. NSC-1520(1. este preparat prin reacția galiului metalic cu acid azotic. Materialul clinic este furnizat sub formă de 500 mg de nonhidrat Ga(NOj)r9H ¸O într-un flacon flip-top cu doză unică de 20 ml. De asemenea, sunt prezente 28,75 mg de sodiu și citrat de sodiu pentru ajustarea pH-ului dihidrhidratului de sodiu la dioxid de sodiu. 7.0. Doza zilnică este diluată în 1.000 ml de injectare de clorură de sodiu 5% USP.**

Nitratul de galiu este aprobat pentru tratarea hipercalcemiei asociate cancerului .” [4] A arătat activitate antitumorală pentru pacienții cu limfom în studiile de fază II.” Nitratul de galiu funcționează probabil în hipercalcemie prin inhibarea resorbției calciului din oase, deși mecanismul precis este necunoscut. Efectele secundare majore includ hipocalcemia și nefrotoxicitatea. La perfuzia continuă, medicamentul prezintă o eliminare bifazică cu un timp de *înjumătățire* de la 8,3 până la 26 minute și un timp de înjumătățire de la 6,3 până la 96 de ore. Între 69 și 91% din doză a fost recuperată în urină. [56]

Trioxid de arsen. **Trioxid de arsen. Trisenox. anhidrida acidului arsenos. As^O., este furnizat în soluții care conțin 1 mg/mL pentru injecție. Se păstrează la 2,5°C și se reconstituie prin diluare cu 100 până la 250 ml de dextroză 5% pentru injecție sau clorură de sodiu 0,9% pentru injecție. Administrare i- prin injectare intravenoasă timp de 2 ore. Doza uzuală este de 0,11 mg/kg pe zi până la remisiunea măduvei osoase, numărul total de doze fiind limitat la 60.**

Trioxidul de arsen este indicat pentru pacienții cu leucemie promielocitară acută caracterizată prin translocarea expresiei *genei PUL' RAR-a* care au recidivat după terapia cu retinoid anil antraciclină. Reacțiile adverse includ leucocite sis. greață și vărsături, oboseală, edem, hipoglicemie, dispnee, tuse, erupții cutanate, dureri de cap și amețeli. De obicei, acestea nu împiedică continuarea terapiei.

Bexaroten. **Medicamentul din clasa retinoizilor bexaroten. Gel de gudron gretin. LDG 10069, acid 4-|l-(5,6.7.8-tetrahidro-3.5.5.8.8. pentametil-2-naftcnyl)propii|benzoic, este furnizat în capsule gelatinoase moi de 75 mg. Se păstrează la 2 până la 25°C. Doza uzuală este de 30 mg/m [2] pe zi ca o singură doză orală administrată cu o masă.**

Bcxarotina este indicată pentru limfonul cutanat al celulelor T la pacienții refractari la terapia sistemică anterioară. După administrare orală, se absoarbe cu o $_{Tmll}$ de 2 ore. Se leagă în proporție de 99% de proteinele plasmatice, iar timpul de înjumătățire terminal este de aproximativ 7 ore. Metaboliții implică oxita în pozițiile 6 și 7. Reacțiile adverse includ creșterea colesterolului și trigliceridelor, dureri de cap, greață, erupții cutanate și leucopenie . [7]

Sargramostim. **Sargramostim. Leukine (derivat de drojdie. Immunex), Prokine (Hoechst-Roussel). Lcucomax (derivat de E.mli. Schering), colonie de granulocite-macrofage-subțire, factor de luting (GM-CSF). este produs prin metode ADN recombinant folosind ca organisme gazda *Saccliaroniyce.s cerniw***

drojdie) sau *E. coli.* Conține 120 până la 127 de aminoacizi, iar structura terțiară este menținută prin punți disulfurice lwo. Două situsuri de arginină sunt glicozilate variabil în preparatul derivat de drojdie. Leucina diferă de sargranios nativ prin substituirea leucinei în poziția 23 și printr-o compoziție diferită de carbohidrați. Are o activitate specifică de aproximativ 5 x III [7] U/mg de proteină. Leukina este disponibilă comercial sub formă de pulbere liofilizată în cantități de 250 și 500/tg. Il este reconstituit cu 1,0 ml de Waler steril pentru injectare. I'SP, pentru a produce o soluție izotonă limpede cu pH 7,4. Diluțiile ulterioare în clorură de sodiu 0,9% ar trebui să includă 0,1% iv/v) de albumină scrum umană pentru a reduce adsorbția pe suprafața sticlei. Flacoanele trebuie aruncate în decurs de 6 ore de la constituire, deoarece nu există conservant antibacterian. Pnikine este, de asemenea, furnizată în flacoane de 250 și 3(X)-/zg și este reconstituită ca Leukine. Leucontax este disponibil pentru investiții de la Schering Corporation. Majoritatea dozelor de sargramoslim se administrează prin perfuzie, deși este activ pe cale subcutanată.

Sargramoslim este utilizat pentru a promova recuperarea măduvei osoase la pacienții care suferă un transplant autolog de măduvă osoasă. [)w] Il reduce, de asemenea, severitatea și durata neutropeniei în urma chimioterapiei standard cu agenți mielosupprcs-'ivc. Modul de acțiune al sargramoslim este o interacțiune cu receptorii celulari de mare afinitate asupra neutrofilelor. Transducția semnalului poate implica cuplarea la o proteină G. [158] După tratamentul cu sargramoslim. există o creștere bifazică a leucocitelor circulante, incluzând o creștere inițială care atinge vârful după 4 până la 5 zile și o a doua creștere peste MI 5 zile? [59] Toxieitățile limitatoare ale dozei sunt pericardita, retenția de lichid și trombozele venoase. Alte reacții adverse includ un sindrom asemănător gripei și dureri osoase. Acesta din urmă este tratat cu agenți antiinflamatori nesteroidieni.

filgrastim. Filgrastim. Neupogen. granulocite-CSF GCSF). Compusul Titis este fabricat prin metode recombinante din SUA folosind *E. coli* ca organism gazdă. Contine 0 aminoacizi identici cu cei din proteina naturala «cu exceptia unei metionine N-tcnninale necesare pentru exprimarea in *E. coli.* Neupogen este furnizat în flacoane de unică folosință, fiecare conținând 300/zg/mL de filgrastim la o activitate specifică de III: 0,6 X IO8 [U] /nig. Este formulat în tampon de acetat de sodiu 10 mM la pH 4,0 care conține 50 mg manitol. IIWI Tween 80. și 1,0 ml de Waler pentru injecție. Această emulație este stabilă timp de 24 de luni la 36 la 46°F. Doza recomandată este de 5/tg/kg pe zi. se administrează subcutanat sau intravenos.

Filgrastim este indicat pentru scăderea incidenței infecțiilor, la pacienții cu afecțiuni maligne nonmieloide care primesc medicamente anticancer mio-presive asociate cu o dovadă semnificativă de neutropenie severă cu febră. Înainte de hemuterapie și de două ori pe săptămână în timpul tratamentului cu filgras-:n Singura reacție adversă observată în mod constant la filcratim [este] durerea osoasă.

Absorbția și clearance-ul filgrastimului urmează Indiile de ordinul întâi, cu o corelație liniară pozitivă între doza parentală și atât concentrația serică, cât și aria sub ib: curbele de concentrare-timp. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 3,5 ore.

Porfimer de sodiu. Porfimer de sodiu. Photofrin II, este un oligomer de poliporfirina sensibil la lumină legat de grupări eter și ester. Este un produs purificat din derivați de hematoporfirină și există sub formă de agregate cu mase moleculare combinate de aproximativ 10.000. [Mo] Medicamentul este furnizat sub formă de 75 mg de prăjitură liofilizată sau pulbere pentru injectare în flacoane. Fiecare flacon este reconstituit cu 31,8 ml fie dextroză 5%, fie clorură de sodiu pentru injecție 0,9%. Doza uzuală este de 2 mg/kg prin injectare lentă timp de 3 până la 5 minute. Iluminarea prin lumină laser este furnizată 40 până la 50 de ore mai târziu.

Terapia fotodinamică folosind porfimer de sodiu este indicată pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu cancer esofagian cu obstrucție completă sau parțială sau cancer pulmonar microinvaziv cu celule mici. Reacțiile adverse includ sensibilitatea oculară. durere în piept și detresă respiratorie.

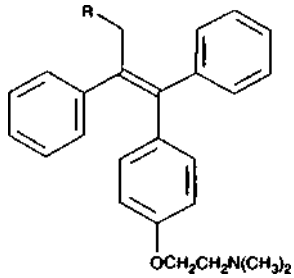
HORMONI

Hormonii steroizi, inclusiv estrogenii, androgenii, progestii. și glucocorticoizii, acționează asupra țesuturilor țintă adecvate la nivelul transcripției. În general, efectul este dereprimarea funcționării șablonului genetic, care stimulează procesul celular. Glucocorticoizii, cu toate acestea, acționează în țesuturile limfatice pentru a afecta absorbția glucozei și sinteza proteinelor. Celulele gudron conțin în citoplasmă receptori proteici specifici cu afinități foarte mari pentru hormonii morții. Legarea hormonului de receptor transformă structura receptorului, urmată de migrarea complexului rezultat în nucleu . În nucleu, complexul interacționează cu un situs acceptor pentru a influența transcripția? [60]

Celulele țintă neoplazice nonnale și bine diferențiate au un număr de receptori hormonali și depind de hormoni pentru stimulare? [61] , [1W] Celulele neoplastice mai puțin diferențiate devin independente de controlul hormonal și își pierd receptorii specifici. Astfel, unele neoplasme sunt - dependente de hormon și răspund la terapia pe bază de hormoni, în timp ce altele sunt independente și nu răspund. Testele privind numărul de receptori hormonali prezenți în celulele neoplazice ar trebui să fie valoroase în prezicerea probabilității unui răspuns favorabil.

Efectele hormonale în cancerul de sân sunt complexe și nu sunt complet înțelese. Dependența de honnone a cancerului de sân este cunoscută încă din 1889. [165] și îndepărtarea ovarelor femeilor aflate în premenopauză, care scade nivelul de estrogen, este un tratament stabilit. Unii pacienți care nu răspund la această procedură răspund la adrenalectomie, ceea ce sugerează că dependența de hormoni nu este pur și simplu legată de estrogeni. [66] Remisiunea după adrenalectomie apare mai des la pacienții cu receptori de estrogeni decât la cei lipsiți de receptori. Administrarea de estrogeni la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân metastatic a dus la remisiuni obiective în aproximativ 30% dintre uşuri. [167] Acest răspuns pare paradoxal, dar nivelurile de estrogen rezultate din tratamentul medicamentos sunt niveluri fiziologice mult mai mari. S-a sugerat că nivelurile ridicate de estrogen interferează cu acțiunea periferică a prolactinei, un hormon hipofizar care stimulează și țesutul mamar. [168] Etinilestradiolul se administrează pe cale orală în tratamentul cancerului de sân la femeile aflate în postmenopauză, iar dipropionatul sau benzoatul de estradiol este utilizat parental . Tamoxifenul este un antiestrogen care a fost utilizat

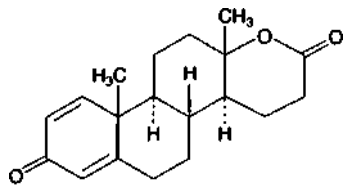
încet în tratamentul femeilor aflate în postmenopauză. Are loxicilj foarte scazut. [JW] Toremifene, un analog al tamoxifenului care diferă doar prin prezenta unui substituent de clor pe grupa etil, a fost introdus recent. Este similar cu tamoxifenul în proprietăți farmacologice.



Tamoxifen: R = H

Toremifen: = Cl

Androgenii sunt activi împotriva cancerului de sân metastatic la aproximativ 20% dintre femeile aflate în postmenopauză. Modul lor de acțiune nu este complet înțeles. S-a sugerat inhibarea eliberării gonadotrofinelor hipofizare, dar situația trebuie să fie mai complicată decât aceasta, deoarece anumiți androgeni sunt activi la pacienții hipofizectomizați. [370] Alte efecte utile ale androgenilor în cancerul de sân avansat sunt stimularea sistemului hematopoietic și inversarea demineralizării osoase. Propionatul de testosteron este genul andro cel mai frecvent utilizat împotriva cancerului de sân. Alți compuși sunt 2a-metiltcstosteronc. fluoximesteron și 19-nor-l7a-metiltcstosteron. Testolactona este preferată în unele cazuri deoarece nu are efecte secundare androgenice.

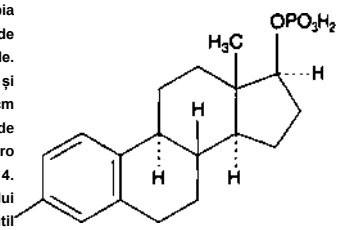


Testolactone

Estrogenii pot fi utilizați pentru a induce remisiile cancerului de prostată diseminat. Nu este sigur dacă efectul lor se datorează interferenței directe cu androgenii periferici, inhibării gonadotrofinei hipofizare sau ambelor. [371] Dictylstilbestrol este compusul cel mai utilizat pentru cancerul de prostată avansat și beneficiază mai mult de 6()% dintre pacienți. Se folosește și clorotrianisen. Fosfatul de estramustină a fost conceput pentru a transporta grupul de mușlar cu azot în mod selectiv în celulele cu receptori de estrogen; cu toate acestea, nu le alchilează. [372] Se pare că acționează ca un antiandrogen și promovează dezasamblarea microtubulilor. Principala utilizare terapeutică este în carcinomul de prostată. [373]

(CICH2CH2) 2CO

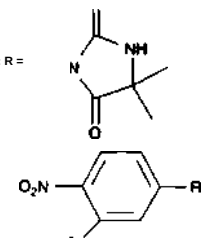
Trei derivați amidici ai trifluoromctilanilinei au fost aprobați pentru utilizarea în terapia combinată a cancerului de prostată. Sunt ilutamide. nilutamidc. și bicalutamidă. Toate tlicm au un grup de atragere de electroni, cum ar fi nitro sau ciano, în poziția 4. Substituenții azotului anilin variază de la izobutil în flutamidă. la dimetilhidan toină în nilulamidă. la o funcționalitate complexă care conține fluorofenilsulfonil în bicalutamidă. Acești compuși se leagă de receptorii de androgeni citosolici și blochează efectul testosteronului și al altor androgeni. [374] Absorbția lor orală bună îi face agenți terapeutici dezirabili. Bicalulamidc este susținut a fi selectiv pentru receptorii androgeni periferici. [375]



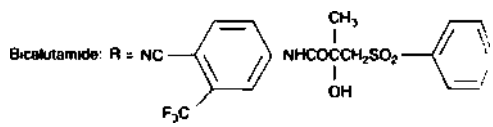
Estramustine phosphate

Flutamidă: R = NHCOCH(CH3) 2

Nilulamide: R =



Bicalutamide: R =

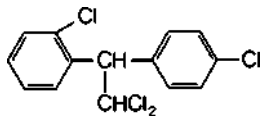


Progesteronul și analogii săi sunt activi împotriva neoplasmelor de cerua care sunt stimulate de estrogeni. Ele par să exercite efecte antiestrogenice de mecanism incert. Neoplasmele tratate cu progestative sunt earcinomul endometru metastatic și carcinomul cu celule renale avansat. [376] ProgeUrr one suspensii in ulei. acetatul de megestrol și acetatul de medroxv-progesteron sunt utilizați împotriva anulării endometriale. Acestea oferă regresii de câteva luni până la 3 ani n aproximativ 30% dintre femei. [37] „Acumul de medroxiprogesteron determină regresia carcinomului cu celule renale la mai puțin de 10" dintre bărbați și femei.

Glucocorticoizii provoacă modificări acute pronunțate în țesuturile limfoide. Limfocitele din timus și nixiele limfatice sunt dizolvate, iar limfopenia apare în sângele periferic. [77] În țesuturile limfocitare, glucocorticoizii promovează apoptoza printr-un proces activ mediat de receptor care induce clivajul endonucleolitic al ADN-ului. Proprietatea titisului este folosită în avantaj în tratamentul leucemiei și al bolii Hodgkin , în care se observă regresii temporare profunde în urma administrării de derivați de cortizon sau ACTH. [78] Prednisonul este conicoidul ales de obicei în acest scop și este aproape întotdeauna utilizat în combinație cu alți agenți chimioterapeutici, cum ar fi meclorelhamina, vincristina și procarbazina. Astfel de combinații sunt - eficiente în menținerea remisiilor în multe cazuri. Glucocorti coizii sunt, de asemenea, utili în tratarea cancerului de prostată metastatic al pacienților care au recidivat după castrare. Motivul pentru această utilizare este că acestea inhibă eliberarea de ACTH din pituitară, ceea ce duce la atrofia suprarenală și la scăderea producției suprarenale de androgeni. [74] Prednisonul și acetatul de cortizon sunt utilizate în tratamentul cancerului de sân metastatic. Valoarea lor în această afecțiune derivă nu dintr-un efect antineoplazic, Cl din atenuarea complicațiilor specifice, cum ar fi hipercalcemia și anemia. [80]

Mitotanul este unic printre agenții antitumorali prin efectul său extrem de „electiv asupra unei glande, cortexul suprarenal. Are o acțiune citotoxică directă asupra celulelor corticale suprarenale, în care dăunează în mod extensiv mitocondriilor. [81] Acest efect duce la moartea celulelor și la atrofia glandei. Mitotanul este folosit -în special împotriva carcinomului corticosuprarenal.' [82]

O nouă abordare interesantă pentru tratarea cancerului de sân dependent de hormoni este reducerea selectivă a biosintezei estrogenilor. Acest efect este produs prin inhibarea enzimei aromatazei, care controlează conversia testoster one și androstenediona în estradiol (vezi capitolul 23).

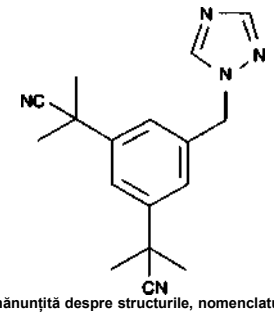


Mitotane

Another way to limit the proliferation of hormone-dependent tumors is to inhibit the release of gonadotropins from the anterior pituitary gland. This release is controlled by gonadotropin-releasing hormone (LH-RH), a nonapeptide, and it can be blocked effectively by continuous administration of certain analogues of this hormone. LH-RH has the »no acid sequence 5-oxoPro-His-Trp-Ser-Tyr-Lys-Leu- tig Pro-GluNH;. Synthetic analogues with a t>-amino acid ai position 6 exhibit reduced degradation and increased dura- ion. TItey produce a transient surge in LH and follicle-stimulating hormone (FSH). followed by a sustained decrease, which results in markedly reduced testosterone and estrogen «lion.

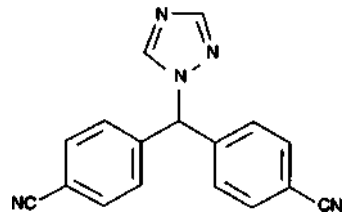
Leuprolide is a nonapeptide that is identical in structure with LH-RH, except that »-leucine replaces the natural gly- ane as the sixth amino acid, and the terminal glycine residue «replaced by an ethyl substituent. It is used for palliation 4 prostatic cancer. Triptoralen differs from LH-RH in that lie b-glycine residue is replaced by o-tryptophan.'[8]' It is nutated as the pamoate salt, which provides a depot form of l-month duration when given orally. Goserelin acetate isin-serinc residue substituted with a r-bulyl group replac- inglhe 6-glycine residue, and a semicarbazide group instead if glycine.'[84] It is used for palliation of prostatic carcinoma, nJ for endometriosis, advanced breast cancer, and endome- aul thinning.

O varietate de structuri chimice inhibă această enzimă. Derivatul tri azol anastrozol a fost primul inhibitor de aromatază eliberat în Statele Unite. [85] Mai recent, derivatul 6-metilen al androstenedionei, exemestan. a fost - aprobat. Exemestanul este un inhibitor ireversibil al aromatazei. Il acționează ca un substrat fals și este procesat ca un intermediar care se leagă de locul activ al acestei enzime. [86] Atât anastrazolul, cât și exemestanul sunt utilizați la pacienții la care tamoxifenul nu mai este eficient. Foarte recent, triazolul letrozol a fost susținut a fi primul și singurul inhibitor de aromatază care a arătat superioritate față de tamoxifen în studiile clinice. [87]

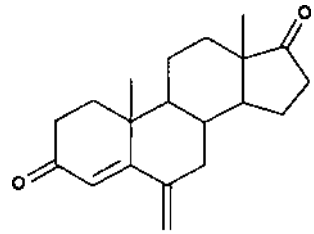


O discuție amănunțită despre structurile, nomenclatura, proprietățile și formele de doză ale hormonilor steroizi este prezentată în capitolul. 23. Numai produsele care nu sunt incluse în detaliu în acel capitol sunt descrise mai jos.

Anastrozole



Letrozole



Exemestane

Produse

Mitotane, USP. Milolane. Lysodren. op'-DDD. CB- 313. 11-diclon>-2-(o-clorofcnil)-2-(p-clorfenil)etan, este obţinut ca un constituent al DDD comercial, care este preparat din 2,2-diclor-l-(o-clorofcnil) etanol, acid clorbenzen şi sulfuric. [38] " Izolarea de DDD comercial dă cristale de mitotan care sunt solubile în alcool şi alţi solvenţi organici. [38] " Se furnizează comprimate marcate de 500 mg.

Aproximativ 40% dintr-o singură doză orală de mitotan este absorbită. Doar 10 până la 25% este excretat în urină ca un metabolit neidentificat , iar 60% este excretat nemodificat în fecale. Cea mai mare parte a restului este depozitată în ţesuturile grase ale corpului.

Mitotanul este indicat numai pentru tratarea carcinomului cortical suprarenal inoperabil. Reacţiile adverse care apar frecvent includ tulburări gastro-intestinale. Depresia SNC şi toxicitate cutanată .

Regimul obişnuit este de 8 până la 10 g pe zi, împărţit în trei sau patru doze.

Propionat de dromostanolon, USP. Propionatul de dromostanolonă androgen semisintetic. Drolban. *11/3-* hidroxi-2a-metil-5a-androstan-3-onc propionat. Propionatul de 2a-metildihidroteslosteron, este preparat din -dihidrotestosteron pe o cale care implică condensarea cu formiat de etil urmată de hidrogenare pentru a da derivatul de 2anietil şi apoi reacţia cu anhidrid propionic. [3] '-' [0] Compusul este furnizat în flacoane cu dop de cauciuc care conţin 500 mg de propionat de dromostanolonă în 10 ml de ulei de susan, cu fenol 0,5% ca conservant.

Propionatul de dromostanolonă este utilizat în tratamentul paliativ al carcinomului de sân metaslatie la femeile aflate în postmenopauză. Il este contraindicat la femeile aflate in premenopauza si in carcinomul mamar masculin. Cel mai frecvent efect secundar este virilismul, deşi acesta este mai puţin intens decât cel produs de propionatul de testosteron. Edemul apare ocazional.

Testolactonă, USP. Testolactonă. Teslac. o-homo- 17a-oxa-androsta-1,4-dien-3,17-dionă. I -dehidrotestolac- ton. se prepară prin transformarea microbiană a progesterului unu. [391] Este solubil în alcool şi uşor solubil în apă. Compusul este furnizat ca o suspensie apoasă sterilă care furnizează 100 mg/mL de testolactonă în flacoane niulliplc-dosc de 5 mL. De asemenea, sunt furnizate tablete care conţin 50 mg sau 250 mg testolactonă.

Testolactona este utilizată în tratamentul paliativ al cancerului de sân avansat sau diseminat la femeile aflate în postmenopauză. Este contraindicat in cancerul de san la barbati. Tcstolaclona este lipsită de activitate androgenă în dozele utilizate în mod obişnuit.

Acetat de megestrol. Acetat de megestrol, Mcgacc. 17 a- acloxi-6-nietil-pregna-4,6-dicn-3,20-dionc. este pregătit

printr-o sinteză mullislep din l7a-hidroxi pregnadienolonă. [392] Este furnizat sub formă de tablete colorate de culoare albastru deschis care conţin 20 sau 40 nig de acetat de megestrol.

Acetatul de megestrol este indicat pentru tratamentul paliativ al carcinomului mamar sau endometrial avansat atunci când alte metode de tratament sunt inadecvate. Nu au fost raportate efecte secundare grave sau reacţii adverse. Există, totuşi , un risc crescut de malformaţii congenitale la copiii ale căror mame iau medicamentul în timpul primelor 4 luni de sarcină. În doze mari, poate provoca creşterea în greutate fără a induce acumularea de lichid. Dozele obişnuite sunt 160 mg/zi în patru doze egale pentru cancerul de sân şi 40 până la 320 mg/zi în doze împărţite pentru cancerul endometrial.

Citrat de tamoxifen. Citrat de tamoxifen. Nolvadex. (Zs 2-|4-(l.2-difcnil-1-buteniDfenoxi |-A/./V-dinictiletan-aminc citrat, se prepară prin tratarea 2-etildcoxibenzoinei cu 4-[(2-/V./V-ciimctilamino)etoxi lfenilam, urmată de deshidratare şi bromură de *E* - [39] ' urmată de deshidratare şi bromură Izomeri *Z.* [3] "" Sarea citrat a izomerului Z ii solubilă în apă. Se furnizează comprimate care conţin 15,2 mg de citrat de tamoxifen, care este echivalent cu 10 mg de tamoxifen. Acestea trebuie protejate de căldură şi lumină.

Cea mai mare parte a dozei de tamoxifen este excretată în bilă sub formă de conjugaţii metaboliţilor. At-Demetiltamoxifenul este metabolitul principal, iar nivelurile sale pe termen lung le depăşesc pe cele ale tamoxifen . Se crede că reprezintă o mare parte a activităţii ami- mor. [395]

Tamoxifenul este un agent nesteroidian care a demonstrat proprietăţi antiestrogenice puternice la animale. La modelul de şobolan, pare să-şi exercite efectele antitumorale prin legarea de receptorii esimgti. [3] "" Această legare provoacă o modificare conformaţională care scade transcripţia ADN-ului. Este eyclc celular specific fazei mijlocii Gj. Tamoxifenul este util în tratamentul paliativ al cancerului de sân avansat la femeile aflate în postmenopauză. Nu există contraindicaţii cunoscute. Cele mai frecvente efecte secundare sunt bufeurile, greaţa şi vărsăturile; acestea sunt de obicei suficient de severe pentru a necesita o reducere a dozei de două ori, de obicei, este suficient de severă. Comprimate de 10 mg de două ori pe zi.

Citrat de toremifen. Citrat de toremifen. Fareslot *(E)*- 1,2-difcnil-1 -|4-(2-dimetilaminoetoxi (fenil: 4-clorbutenă. se prepară prin cristalizare fracţionată a sărurilor clorhidrat ale amestecului de izomeri geometrici. Se furnizează sub formă de 60 mg comprimate până la 60 mg comprimate o dată pe zi). progres!«: se reînnoieşte. Medicamentul este bine absorbit pe cale orală şi 99,5% concentraţiile plasmatice ajung la maxim în ■ ore şi apoi urmează o farmacocinetică liniară, cu o rată de distribuţie de 580 L. Medicamentul este metabolizat în mare măsură.

Citratul de toremifen este indicat pentru anularea metastatică a sânilor la femeile aflate în postmenopauză cu tumori cu receptor de estrogen sau receptor necunoscut. Numărările complete de legare, nivelurile de calciu şi testele funcţiei hepatice trebuie efectuate înainte de administrare. Efectele secundare includ hyperra! cemie. bufeuri, transpiraţie, greaţă şi secreţii vaginale

Flutamidă. Flulamidă. Seh-13521, Drogcnil. Eulcxn. Euflex. Flucinom. Flugerel, Sebatrol, 2-metil-/V-|4-nitro

L(trifluor-melil)fenil|propanamida, se prepară din 3trifluoromelil-4-nitroanilinc şi clorură de izobutiril.'™ Este furnizat sub formă de capsule de 125 mg care sunt stabile timp de 5 ani când sunt depozitate la sau sub 30°C. Administrarea este orală.

Flutamida este metabolizată rapid şi extensiv. La o oră după administrare, doar 2,5% din medicamentul din plasmă este nemodificat . Metabolitul major din plasmă este a-hidroxifluumida: cu toate acestea, metabolitul principal găsit în urină este 2-amino-5-nitro-4-(trifluormetil)fenol. care rezultă din clivajul catenei laterale.

Flutamida acţionează ca un antagonist al receptorilor de androgeni, inhibând captarea şi legarea testosteronului şi a dihidrotestosteronului. [399] Este aprobat pentru tratamentul cancerului avansat de prostată atunci când este combinat cu un inhibitor al hormonului de eliberare a gonado-tropinei, cum ar fi Icuprolide. Cele mai frecvente efecte secundare sunt ginecomastia şi durerea la mamelon.

Nllutamidă. Nilutamidc. Nilandron, 5,5-dimetil-3-|4-nitro-3-(trifluormctil)fenil|-2,4-imidazolidindionă. se aplică sub formă de tablete de

50 mg care conțin și lactoză. Doza zilnică uzuală este de 300 mg timp de 30 de zile, urmată de 150 mg zilnic. Absorbția este rapidă și completă după administrarea orală și există o legare moderată de proteinele plasmatice. Oxidarea metabolică a uneia dintre grupările metil produce n și i. izomeri, care sunt la fel de puternici.

Nilutamida este utilizată în combinație cu castrarea chirurgicală pentru cancerul de prostată metastatic. Blochează receptorii de testosteron al androgen. [374] Apar efecte secundare gastrointestinale și endocrine și există o incidență scăzută a pneumoniei interstițiale și a hepatitei. Radiografiile toracice trebuie efectuate înainte de începerea terapiei. Inhibarea izoenzimelor citocromului P-450 hepatic poate reduce metabolismul altor medicamente.

Iitalutamidă. Bicalutamidă. Casodex. /V-[4-ciano-3-(trifliK>roinetil)fenil|-3-[<4-fluorfenil)sulfonil]-2-hidroxi-2-metilpropionamidc. se prepară prin acilarea 3-qana-4-trifluormetilanilinei cu clorura acidă corespunzătoare. [4] ” [0] Este formulat în tablete de 50 mg care conțin și lactoză. Doza uzuală este de un comprimat de 50 mg o dată pe zi. Medicamentul este bine absorbit pe cale orală, iar clearance-ul oral este de 0,32 Uhatr. Concentrația maximă este de 0,77 gg/mL. iar timpul de înjumătățire este de 5,8 zile.

Bicalutamida este formulată ca racemat. Enantiomerul IS) inactiv este metabolizat prin glucuronidare; activul (enantiomerul fl este oxidat la un metabolit inactiv, urmat de glucuronidare.

Bicalutamida este aprobată pentru terapia combinată cu analogul tn LH-RH pentru tratamentul cancerului avansat de prostată . Răspunsul său este măsurat prin scăderea nivelului antigenului specific prostatic. Reacțiile adverse includ ginecomastie, durere de sân și inhibarea spermatogenezei. Există o interacțiune cu coumadin. [401]

Fosfat de etramustină. Fosfat de estramustină. Estrocit. Emeyt. NSC-89199. estra-1.3.5(IO)-trien-3.17 ^diol-3-[bis(2-cloretil)carbamatc] 17-fosfat disodic . se prepară prin tratarea estradiolului cu hidroxid de sodiu urmat de cloroformiat de muștar de azot. [402] Derivatul de fosfat disodic solubil în apă este produs de

folosind oxiclorura de fosfor urmata de hidroxid de sodiu . Este disponibil comercial în capsule de 140 de nig care sunt active pe cale orală. Se utilizează câte 1-10 capsule pe zi și pot fi luate cu mese pentru a reduce tulburările gastro-intestinale. Aproximativ 75% din doza orală este absorbită. [403] Timpul biologic de înjumătățire este lung, iar medicamentul este supus defosforilării la estramustină urmată de conjugarea glucuronidelor și eliminarea în bilă și urină. Există, de asemenea, un anumit metabolism al funcționalității de alchilare.

Estramustina a fost concepută pentru a avea o moleculă estrogenică să transporte selectiv funcționalitatea mușt arului de azot alchilant în celulele cu receptori pentru hormoni de estradiol; cu toate acestea, poate să nu acționeze ca un agent de alchilare. [372] Este activ în cancerul de prostată datorită efectelor sale estrogenice (fanliandrogenic). Un alt mod posibil de acțiune este legarea de proteinele asociate cu microtubuli pentru a promova dezasamblarea microtubulilor. [37] ' Toxicitatea limitatoare de doza este tulburarea gastrointestinala. Mai apare si mastia gineco .

Acetat de leuprolidă. Acetat de leuprolidă. Lupron. este un analog sintetic nonapeptidic al hormonului de eliberare a nadotropinei (LH-RH) care apare în mod natural. Este furnizat în flacoane cu doze multiple de 2,8 ml care conțin 5 mg/ml de medicament și alcool benzilic. Aceste flacoane trebuie refrigerate până la eliberare.

Leuprolida este utilizată pentru tratamentul paliativ al cancerului de prostată avansat. Nu există contraindicații cunoscute. Simptomele se pot agrava în timpul primelor săptămâni de tratament . cu dureri osoase crescute ca manifestare obisnuita. De asemenea, apar bufeuri și iritații la locul injectării.

Triptoralen Pamoate. Triploralen pamoate. Trclstar depot, este un analog nonapeptidic sintetic al LH-RH.™ [3] Este furnizat sub formă de microgranule pentru injectare, liofilizat și combinat cu manitol în flacoane cu doză unică. Cantitatea este echivalentă cu 3,75 mg bază liberă de triptoralen. Reconstituirea se face prin injectarea a 2 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile în flacon.

Pamoatul de triptoralen se administrează prin injecție intramusculară o dată pe lună. Este indicat pentru ameliorarea cancerului avansat de prostată la pacienții pentru care estrogenul și orhiectomia nu sunt indicate. [413] ' Principalul efect advers sunt bufeurile. Au fost observate reacții de hipersensibilitate și anafilactice .

Goserelln acetat. Nonapeptida sintetică acetat de goscrelină. Zoladex. este un analog al LH-RH. Il este furnizat în seringi preîncărcate care conțin 3,6 mg de agent pentru administrare IM lunară sau 10,8 mg de agent pentru administrare la 3 luni . Indicația principală este ameliorarea carcinomului avansat de prostate, iar alte utilizări includ cancerul de sân avansat și endometrioza. Reacțiile adverse includ bufeuri și sângerări vaginale, deși medicamentul este în general bine tolerat. Farmacocinetica [405] este determinată de eliberarea din locul depozitului. Volumul de distribuție este de 44,1 L la bărbați și 20,3 L la femei.

Anastrozol. Inhibitorul de aromatază anastrozol. Ari midex, 2,2'-| 5-(*1H*-1,2,4-triazol-1-ilmctil)-1,3-fenil-

enc|di(2-mctylpropionilrile). se prepară prin tratarea compusului 5-brom corespunzător cu triazol de sodiu.® Este furnizat sub formă de tablete l-mg care conțin și lactoză. Doza uzuală este de 1 mg de două ori pe zi, continuată până când progresia tumorii este evidentă. Acest compus este bine absorbit pe cale orală și eliminat după metabolismul hepatic, care îl inactivează. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 50 de ore.

Anastrozolul este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului mamar local avansat sau metastatic la femeile aflate în postmenupauză cu tipuri de receptori estrogen-pozitivi sau necunoscuti. [41] * [7] Efectele secundare includ vasodilatatiun. tulburări gastro-intestinale și fulgerări de colibă.

Letrozol. Inhibitorul de aromatază letrozol, femura. 4-|a-(4-eyanufenilJ-1-(1,2,4-lriazolil)metil|benzonitrilc. se prepară prin tratarea 4-|l-(1.2.4-triazolilJmetil]-benzonitrilc cu KOr-Bu și 4-fluwohenzonitril.® Este, de asemenea, conținut în comprimate. Doza uzuală este de 2,5 mg o dată pe zi. Absorbția orală este rapidă și completă, iar concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în 2 până la 6 săptămâni, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 zile .

Letrozolul este indicat pentru carcinomul mamar local avansat sau metastatic la femeile cu receptori estrogeni pozitivi sau necunoscuți. ' [117] Reacțiile adverse includ greață și dureri musculare.

Exemestan. Exemestan. Aromasin. este un inhibitor ireversibil de aromatază înrudit structural cu cel androstened. [409] Este furnizat în comprimate de 25 mg care conțin și nitol uman. metilparaben. și alcool polivinilic. Doza uzuală este de 25 mg o dată pe zi, după masă. Medicamentul este absorbit rapid . se leagă în proporție de 90% de proteinele plasmatice, iar nivelurile sanguine ale acestuia scad exponențial cu un timp de înjumătățire terminal mediu de aproximativ 24 de ore. Metabolismul extins include oxidări ale grupului 6-mctylcnc și reducerea grupului 17-kcto.

Exemestanul este eficient și selectiv pentru tratarea unor femei aflate în pustmcnopauză cu cancer de sân hormono-dependent, a căror boală a progresat în urma tratamentului cu tamoxifen. „ [IM] " Reacțiile adverse includ o incidență scăzută a greață și oboseală.

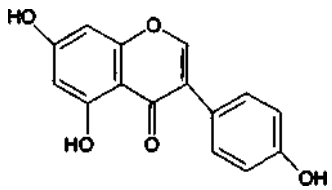
INHIBITORI DE TRANSDUCȚIE A SEMNULUI

Progresia ciclului celular poate fi privită ca o secvență de evenimente reglate de o cascadă de protein kinaze. Aceste kinaze sunt controlate de patru mecanisme cunoscute: interacțiuni pruleină-prnteină (kinaze dependente de ciclină), fosforilare, în sechestrarea tracelulară și degradarea proteolitică a kinazelor sau a componentelor lor reglatoare. Protein tirozin kinazele fosfurilează reziduuri de tirozină specifice ale unei varietăți de proteine funcționale. Ele oferă un mecanism comun de transmitere a semnalelor mitogenice și de reglare a numeroase procese celulare.

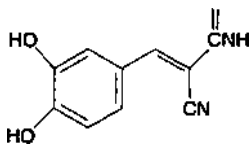
Rolul proteinei tirozin kinazelor în tumorigeneză este evident în capacitatea lor de a transforma celulele nurmale în fenotipuri neoplazice atunci când sunt exprimate în forme mutante, neregulate sau când sunt produse în niveluri anormal de ridicate. Jumătate dintre protooncogenele cunoscute codifică proteine cu activitate protein tirozin kinazei. [410] De exemplu, o genă hibridă formată din *ab!* protooncogene din cromozomul 9 cu gena *her* de pe cromozomul 22 codifică o proteină de fuziune cu activitate tirozin kinazei. Această proteină menține fenotipul leucemic în leucemia mielogenă cronică umană . [411] Într-un alt exemplu, *erb-2* protooncogena codifică o proteină de 185 kDa care este foarte asemănătoare cu receptorul factorului de creștere epidermic (EGFR) și are un domeniu extracelular, transmembranar și citoplasmatic. O mutație unică punctuală a acestei gene determină supraexprimarea proteinei de 185 kDa. care devine un factor într-o varietate de tumori solide . [411]

Dezvoltarea inhibitorilor netoxici ai proteinei tirozin kinazelor în celulele tumorale este o problemă deoarece acest tip de enzimă este prezent în celulele normale. Există, de asemenea, serin protein kinaze și alte enzime dependente de nucleotide. Cu toate acestea, o izoflavonă naturală , genesteina. inhibă proteina tirozin kinaza EGFR fără a afecta semnificativ serină și treonin kinaze. Un compus sintetic din clasa tirfostinei inhibă receptorul de insulină tirozin kinaza EGFR. Tirfostinele de a doua generație care nu au grupări hidroxil sunt stabile din punct de vedere metabolic și active împotriva tumorilor umane la șoarecii imunodeficienți. [412]

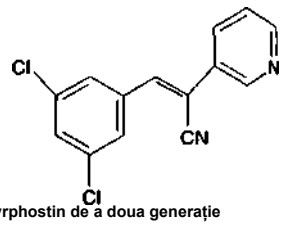
Produsul microbian staurosporina este un inhibitor neselectiv al tirozin kinazei tcin uf EGFR kinaza. O dianilinuftalimidă mai simplă. analogul l. este un inhibitor puternic și selectiv al kinazei EGFR. [41] '



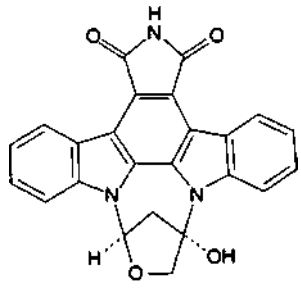
Genestein



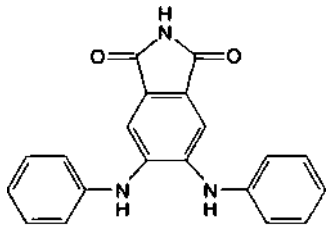
First-generation Tyrphostin



Tyrphostin de a doua generație



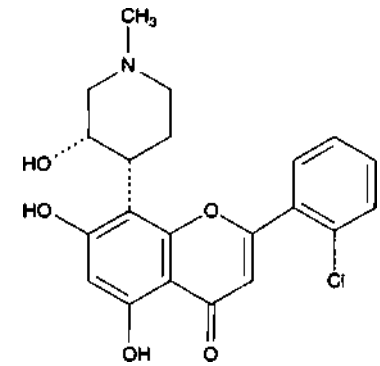
Staurosporine



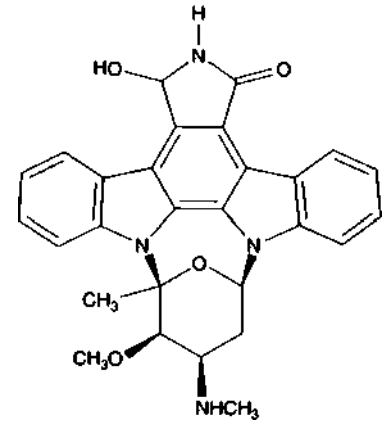
Staurosporine
Analogue

Progrese considerabile în obținerea selectivității în receptorii inhibitori ai tirozin kinazei s-au făcut recent la No vartis. Compușii din seria lor de 2-fenilaminopirimidină prezintă o selectivitate remarcabilă (1.(MX)-fold) împotriva tirozin kinazei factorului de creștere Idderivcd (PDGF) pe placă, în comparație cu EGFR și alte proteine kinaze. [414] Agentul lor antitumoral recent aprobat imatinib (Gleevec) inhibă tirozin kinaza PDGF și este, de asemenea, foarte puternic împotriva abl kinazei . Il produce acest efect prin legarea în buzunarul enzimei care deține în mod normal trifosfatul de adenozină folosit în fosforilare. De asemenea, Gleevec potențează activitatea acidului retinoic. Efectele combinate îl fac un agent util pentru tratamentul leucemiei mielocitare cronice.

Doi inhibitori mici ai kinazelor dependente de ciclină, flavoperidol și UCN-Ol (hidroxistaurosporină), sunt în studii clinice. Flavoperidolul este un inhibitor competitiv al ATP. Sale
gruparea heterociclică aromatică ocupă buzunarul de adenină al situsului de legare a ATP.

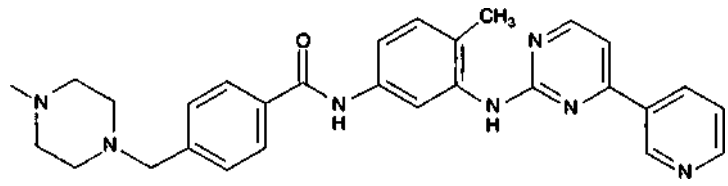


Flavopiridol



Hidroxistaurospermină (UCN-01)

Proteina Ras este centrală printre multele proteine codificate cu oncogene sau pro tooncogene care servesc ca traductoare de semnal în calea de la membrana exterioară la nucleul celulelor. Acționează ca un punct de releu comun pentru semnale de la diverse

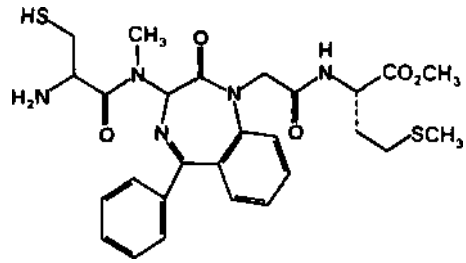


Imatinib

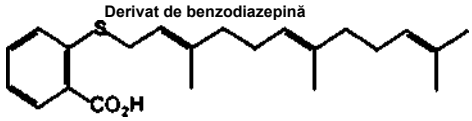
factori de crestere. Mutații cu o singură bază în gena care codifică proteina ras de 21 kDa se găsesc în tumori, în special în carcinoamele de colon și pancreas. [415]

Proteina Ras este localizată la suprafața interioară a membranei plasmatice. Leagă puternic nucleotidele de guanină și hidrolizează GTP la GDP. Procesul de ciclizare între forma activă legată de GTP și forma inactivă legată de GDP servește ca un comutator pentru creșterea și diferențierea celulară normală . Proteinele ras oncogene nu hidrolizează GTP și sunt. deci, permanent în stare activă. [416] Protein tirozin kinazele de la EGFR inițiază o secvență de evenimente care promovează eliberarea GDP din ras. permițându-i să lege ATP și să-și asume o conformație activă. Modificările posttraducționale ale ras. în special adăugarea unui substituent farnesil, asigură lipofilitatea necesară pentru legarea sa de membrană. Farnesilarea ras este un proces complex care implică o reacție inițială între farnesil pirofosfat și o rășină de cisteină datorată ras pentru a forma o legătură tioetercă. Cisteina este situată la trei resturi de la capătul reziduului terminal COOH. Aceste trei resturi de aminoacizi sunt scindate din ras. iar gruparea de acid carboxilic terminală rezultată de pe cisteină este metilată în esterul corespunzător. [417]

Cercetările actuale se concentrează pe inhibarea transferului de farnesil ase. Anumite tetrapeptide. precum CVFM-NH_2. prezintă o inhibare puternică a acestei enzime. Modificarea ulterioară a structurii tetrapeptidei într-un derivat de benzodiazepină a restabilit un model normal de creștere în celulele transformate cu ras. [418] Un alt obiectiv de cercetare este inhibarea metiltransfcrazelor care catalizează esterificarea reziduurilor de cisteină pe ras farnesilate. Cel mai puternic inhibitor în acest moment este un derivat al acidului farnesil-tiosalicic. [416]



Derivat de benzodiazepină



Acid farnesiltiosaticiclic

Produse

Imatinib. Imatinib. Glcevcc. ST1571. N-(3-[4-(4-metil-piperazinometil)-benzoilamido|-2-melilfenil|-4-

(3-piridil)-2-pirimidin-amină. se prepară printr-o sinteză mullistep. [419] Este furnizat ca bază liberă în capsule de 100 mg. Probele trebuie păstrate la 25°C. Dozele uzuale sunt de 400 mg/zi pentru pacienții în faza cronică a bolii și 600 mg/zi pentru pacienții care se confruntă cu o criză blastică. Doza trebuie ajustată dacă apar hepatotoxicitate severă, retenție de lichide, neutropenie sau trombocitopenie.

Imatinib este indicat pentru leucemia mielocitară cronică. Il actioneaza prin inhibarea tirozin kinazei BRC-ABL. prevenind astfel oprirea apoptozei. Acest agent este bine absorbit pe cale orală, iar concentrația maximă în sânge este atinsă în 2 până la 4 ore. Se leagă în proporție de 95% de proteinele serice. Principalul metabolit rezultă din N-dcmetilalion. Timpul de înjumătățire al eliminării este de 18 ore pentru imatinib și de 40 de ore pentru metabolitul N-demetil. Excreția se face în principal în fecale.

Reacțiile adverse includ iritație gastrointestinală, retenție de lichide, neutropenie, trombocitopenie, dureri musculo-scheletice, dureri de cap și teratogenitate și afectare a fertilității la șoareci.

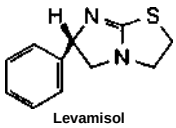
IMUNOTERAPIE

Celulele cu potențial neoplazic sunt produse continuu în corpul uman, iar sistemul nostru de supraveghere imunitară le distruge. Dezvoltarea tumorilor implică faptul că acest sistem nu funcționează corect. Dovezile pentru acest factor în carcinogeneză includ *(a)* o rată ridicată de cancer la pacienții cu transplant de organe ale căror sisteme imunitare sunt suprimate de medicamente precum azatioprincul și *(b) o* corelație ridicată între cancer și bolile imunodeficienței, cum ar fi infecțiile bacteriene și virale. [420] Stimularea sistemului imunitar al organismului ar trebui să ofere o metodă valoroasă de tratament al cancerului, deoarece poate eradica complet celulele neoplazice. Cercetările în acest domeniu se extind rapid și apar câteva piste promițătoare.

Prima încercare de imunoterapie a fost făcută în IM de către Coley, care a injectat toxine bacteriene pacienților cu cancer. Rezultatele sale au fost în general neacceptate din cauza afirmațiilor destul de ex travagante. Tehnicile lui au fost reînviate în anii rean. Majoritatea oncologilor folosesc acum un vaccin cu bacterii vii, bacilul Calmctte-Gudrin (BCG). [421] Acest vaccin este administrat anumitor pacienți care prezintă un sistem imunitar funcțional, determinat de sensibilitatea la dinitrochlorobcn zcnc. [421] Remisii au fost obținute în meh noma malign, cancerul de sân și leucemie. Din păcate. BCG provoacă o serie de reacții nedorite, inclusiv febră, -hipersensibilitate. și tulburări hepatice. Alte imunostimulanb aflate în prezent în investigație ca agenți anticancerigen sunt reziduul extras de mcthanol (MER) al BCG. *Corynebatk- rititn parvulutn. Vaccin Bordetella pertussis* și syntheli: polinucleotide. [422] Activitatea acestor produse bacteriene despre care se crede că este mediată de o proteină cunoscută sub numele de tumori neerți! factor (TNF). TNF produce necroză hemoragică a cinci celule tumorale transplantate și este sinergic cu interferonii. [42] ' Din păcate. TNF nu prezintă activitate din nou asupra tumorilor primare atunci când este utilizat singur. Sunt în curs de desfășurare studii clinice bazate pe „sinergismul așteptat cu interferonii". Poketiarea TNF de către agenți cum ar fi mitomicina C și v'mbliv

linia sugerează că ar putea avea un rol în combinația chetno-ihcrapy.

O abordare pentru a depăși dificultățile terapiei cu BCG este de a dezvolta structuri chimice mai simple, cu proprietăți imuno-limulante. Un astfel de compus, levamisolul, un agent telmintic găsit a fi imunostimulant de către Renoux în 1472. este în prezent în investigație clinică ca un potențial - medicament anticancer. Pare a fi cel mai eficient la pacienții cu sarcini tumorale mici și acționează prin stimularea reacției limfocitelor la antigenele tumorale. Avantajele levamisolului includ activitatea orală și puține reacții adverse. Levamisolul poate media potențarea proliferării limfocitelor T induse de inlerleukina-2. [43] " Este utilizat în combinație cu 5-FU în tratarea cancerului de colon.



Levamisol

Faza de inducție a răspunsului imun atât a limfocitelor B cât și a limfocitelor T este reglată de interacțiunile dintre macrofage și subpopulațiile de limfocite T cunoscute *ca celule T helper.* Această interacțiune induce producerea de glicoproteine solubile, limfokine. care includ interfer- <ns. interleukine și factori de creștere și diferențiere B-ccll. Limfokinele din concentrațiile nanomolare până la picomolare provoacă efecte profunde de îmbunătățire sau suprimare asupra celulelor precursoare care răspund ale sistemului imunitar. [435]

Interferonii sunt secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la alți inductori chimici sau biologici. Au fost identificate trei clase majore de interferoni - alfa, beta și gamma. Ei se leagă de receptori specifici de mare afinitate de pe suprafața celulelor, ceea ce induce o secvență de evenimente intracelulare, inclusiv inducerea enzimelor. Acest proces produce efecte precum eliberarea altor citokine, cum ar fi interlcukin-2 și TNF. sporirea secretului celulelor ucigașe naturale, inhibarea anumitor oncogene și creșterea activității citotoxice specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. [425] Interferoni alfa-2a. alfa-2b. și alfa-n3 promovează răspunsul imunologic la celulele neoplazice, ceea ce duce la o citotoxicitate semnificativă în unele cazuri. Sunt medicamentele de alegere pentru tratarea leucemiei cu celule păroase. [436] Ei sunt, de asemenea, răspunsuri înclinate împotriva cancerului de celule renale, multiple niydorna. melanomul și sarcomul Kaposi în studiile clinice.

O altă limfokină importantă este interleukina-2 (IL-2). Această glicoproteină interacționează cu receptorii specifici de pe celulele T-cf-feetor pentru a le activa citotoxicitatea. De asemenea, stimulează activarea și proliferarea - celulelor ucigașe naturale nespecifice antigenului. care sunt implicate în funcțiile imune asociate cu supravegherea tumorii. Se crede că aceste efecte sunt mediate prin inducerea interferonului gamma. IL-2 umană este acum produsă de gena recombinantă tcchnol-c^, care a permis studii clinice extinse împotriva unei varietăți de tumori. În unele dintre aceste încercări. IL-2 se administrează în combinație cu celule ucigașe activate de limfokine. Dcnituken diftidox este o proteină de fuziune citotoxică compusă din secvențe de aminoacizi lire pentru fragmentele de toxină difteric A și B urmată de secvențele pentru IL-2. Este produs într-un sistem de expresie £ *colt* bazat pe itchnologia ADN recombinant. Denileukin este conceput pentru a localiza citotoxicul

efectele toxinei difterice asupra anumitor leucemii și limfoame care exprimă componenta CD25 a receptorului IL-2 . Este indicat pentru tratarea limfomului cutanat cu celule T la pacienții ale căror celule maligne exprimă acest receptor.

Produse

Interferon Alfa-2a. Interferon alfa-2a, Roferon-A. rIFN. IFLrA, este o proteină foarte purificată care conține 165 de aminoacizi. Este fabricat dintr-o tulpină de *E. colt* care poartă o plasmidă modificată genetic care conține o genă interferon alfa-2a din leucocite umane. Sunt furnizate [437] fiole care conțin 3 milioane 111 cu 5 mg de albumină serică umană și 3 mg de fenol. De asemenea, este disponibil un preparat de 111 milioane IB. Aceste preparate trebuie păstrate la 36 până la 48 ° F.

Interferonul alfa-2a este utilizat la pacienții cu vârsta de 18 ani sau peste pentru tratamentul leucemiei cu celule păroase și leucemiei mielodice cronice. Este contraindicat persoanelor care dezvoltă hipersensibilitate. Majoritatea pacienților dezvoltă sindroame asemănătoare gripei constând în febră, oboseală, mialgii, dureri de cap și frisoane. Apar și simptome gastrointestinale și ale SNC. Trebuie avută prudență în administrarea acestui medicament la pacienții cu boală renală sau hepatică, tulburări convulsive sau boli cardiace. Me tabolismul are loc prin degradarea proteolitică rapidă în timpul reabsorbției în rinichi. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 3,7 până la 8,5 ore.

Interferon Alfa-2b. Interferon alfa-2b. Interon. IFN-alfa 2, rIFN-a2. a-2-interferon. este o proteină foarte purificată produsă de *E. colt* care conține o plasmidă cu o genă alfa-2b. Această plasmidă este obținută prin tehnologia ADN-ului recombinant folosind leucocite umane. [437] Medicamentul este furnizat în flacoane care conțin 3, 5, IO. sau 25 UI. Este, de asemenea, furnizat diluant cu apă sterilă. Soluțiile reconstituite sunt stabile timp de o lună la 36 până la 48 ° F.

Leucemia cu celule păroase este indicația actuală pentru interferonul alfa-2b. De asemenea, este util în tratarea melanomului malign și a carcinomului cu celule renale. Hipersensibilitate la această proteină nu a fost observată. Pacienții dezvoltă un sindrom asemănător gripei, efecte asupra SNC și efecte cardiovasculare, inclusiv hipotensiune arterială, aritmie sau tahicardie.

Interferon Alfa-n3. Interferonul alfa-n3 este o glicoproteină produsă din culturi de leucocite umane tratate cu virusul Sendai. Este purificat inițial prin cromatografie folosind un anticorp monoclonal de șoarece care se leagă la mai multe specii de interferon uman. Purificarea ulterioară implică incubarea la 4°C și pH 2 pentru a ucide virusurile și cromatografie prin filtrare pe gel . Apoi are o activitate specifică de aproximativ 2 X l08 UI. Medicamentul este furnizat în flacoane de l-mL care conțin 1 mL de soluție salină tamponată cu fosfat, fenol ca conservant . și 1 mg de albumină serică umană ca stabilizator. Această soluție trebuie păstrată la 2 până la 8°C. Indicațiile terapeutice și efectele secundare ale interferonului alfa-n3 sunt similare cu cele descrise pentru interferonul alfa-2a și alfa-2b.

Aldesleukin. IL-2, aldesleukină. Proleukin, Teceleukin, interleukin-2, IL-2, factorul de creștere a celulelor T, în formă umană este produs în limfocitele T mature. Scindarea secvenței semnal de 20 de aminoacizi duce apoi la o proteină activă

conținând 133 de aminoacizi. Este glicozilat și are o legătură disulfurică, care este activitatea Tor esențială. IL-2 recombinantă este produsă de *E. cali* care poartă gene IL-2 umane modificate, introduse. Teceleukin este neglicozilat, dar se formează cu IL-2 naturală în secvența de aminoacizi, cu excepția unei metionine N-terminale suplimentare. Proleukina nu este glicozilată și diferă de proteina naturală prin lipsa de alanină terminală și prin faptul că are serină mai degrabă decât cisteină pentru reziduul 125. Activitatea IL-2 este standardizată în UI într-un test bazat pe stimularea creșterii celulelor T in vitro. Proleukin este disponibil în flacoane de sticlă care conțin 1,2 mg de pulbere liofilizată (22 milioane UI) plus decil sulfat de sodiu. Se reconstituie cu 1,2 mL de soluție furnizată pentru a da 18 milioane IU/mL. Teceleukin este furnizat în flacoane care conțin 100 mg IL-2, 25 mg albumină umană și 5 mg manitol per milion UI. Se reconstituie cu clorură de sodiu pentru injecție. USP. Toate formulările de IL-2 necesită depozitare la 4 până la 8°C și protecție împotriva luminii.

IL-2 se administrează de obicei intravenos, deși sunt utilizate mute subcutanate și intramusculare. Perfuzia poate produce hipotensiune arterială severă și toxicitate cardiovasculară care pune viața în pericol atunci când este administrată în doza maxim tolerată. Pacienții cărora li se administrează o astfel de doză trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să fie disponibile facilități pentru tratarea lor pentru hipotensiune arterială, tahicardie, edem pulmonar și (ocazional, aliat) delir. Medicamentul este eliminat rapid din fluxul sanguin după administrarea parenterală. Eliminarea este bifazică pentru o injecție intravenoasă în bolus. Calea principală de eliminare este renală, catabolismul având loc în tubii renali.

IL-2 interacționează cu receptorii specifici pe limfocitele T activate. Complexul rezultat este internalizat și apare transducția semnalului, care implică posibil activitate tirozin kinazei. [42] „Efectele IL-2 includ stimularea creșterii și reglării celulelor T, proliferarea și producția de imunoglobuline în limfocitele B, creșterea activității macrofagelor și, în special, generarea de celule ucigașe activate de limfokine (LAK). Celulele LAK generate în tumori, cunoscute sub numele de *limfocite de evaluare a umplerii tumorii* sunt considerate medii de toxicitate finală a IL-2. Terapia cu IL-2 implică generarea in vitro de celule LAK, care sunt apoi perfuzate cu IL-2 pentru *a* media liza [celulelor] tumorale sindrom asemănător gripei Efectul secundar major de limitare a dozei este edemul pulmonar rezultat din permeabilitatea capilară crescută. [43] "

Denileukin Diftitox. Proteina citotoxică denileukin diftitox. Ontak. este compus din secvențele de aminoacizi pentru fragmentele de toxină difterice A și B urmate de secvențele pentru IL-2. Este preparat prin tehnologia ADN recombinant . și exprimat într-un sistem *E. coli* . Forma de dozare conține 150 gzg/niL de medicament plus EDTA. furnizat sub formă de soluție injectabilă congelată în flacoane de unică folosință. Se păstrează congelat. Pentru reconstituire, se aduce la temperatura camerei și se diluează la 15 ml cu soluție salină sterilă în pungi IV din plastic moale.
Doza uzuală este de 9 sau 18 mg/kg pe zi prin injecție IV pentru zile consecutive vii la fiecare 21 de zile.

Denileukin diftitox este indicat pentru limfomul cutanat cu celule T la pacienții ale căror celule maligne exprimă receptori de IL-2 . [431] După administrare, prezintă un comportament în două compartimente, cu un timp de înjumătățire de distribuție de 2 până la 5 minute și un timp de înjumătățire în fază terminală de 70 până la 80 de minute. Se metabolizează prin degradare proteolitică. Manifestările toxice includ reacții de hipersensibilitate la 69% dintre pacienți, care au ca rezultat hipotensiune arterială, dureri de spate, dispnee, erupții cutanate, dureri în piept și tahicardie. Pacienții prezintă, de asemenea, sindromul de scurgere vasculară . toxicitate gastrointestinală și infecții.

Bacilul Calmette-Guérin (BCG). Două preparate BCG sunt aprobate pentru tratamentul intravezical al carcinomului in situ al vezicii urinare. [432] Connaught BCG (TheraCyst este o suspensie liofilizată dintr-o tulpină atenuată de *Myco bacterium hovis* care a fost crescută pe un mediu pe bază de cartofi și glicerină. Conține 27 mg (—.3,4 x 10* unități formatoare de colonii (CFUsj)) și 5% glutamat monosodic (NSCC16) vial BCG163. furnizate în {lise ampule sigilate care conțin 8 x 10" CFU. echivalent toabont 50 mg de medicament. Flacoanele trebuie păstrate la 2 până la 8'C și ferite de lumină. Persoanele care manipulează preparat BCG- trebuie protejate cu măști și mănuși. După administrare . toate echipamentele și materialele trebuie considerate pericole biologice.

BCG intravezical promovează o reacție inflamatorie în vezica urinară care este asociată cu reducerea leziunilor carcinoma in situ. Mecanismul de acțiune nu este cunoscut în detaliu, dar au fost luate în considerare o varietate de procese care stimulează răspunsul imun. Efectele toxice ale BCG în elud hematuria, disuria și infecțiile bacteriene ale tractului urinar .

ANTICORPI MONOCLONALI

Conceptul de utilizare a anticorpilor pentru distrugerea selectivă a celulelor canceroase a fost propus mai întâi de Ehrlich în 1908; cum oricum . nu a putut fi realizat până când Kdblerand Milstein nu a demonstrat producția practică de anticorp monoclonal din linii celulare de hibridom în 1975. [43] „De atunci, au fost preparate monoclonale numeric-diagnostice și terapeutice, deși stabilirea lor ca agenți clinici a fost dificilă . Primii anticorpi monoclonali împotriva celulelor canceroase umane au fost dezvoltați la șoareci. Ele sunt ușor de preparat, dar utilizarea lor la om are ca rezultat un răspuns imun care conduce la TV anticorpi umani antișoarece (HAMA), care inactivează monoclonalii. [4] - [34] Monoclonale umane sunt dificil de pregătit și nu sunt internalizate în celulele tumorale. Problema HAMA a fost parțial rezolvată prin dezvoltarea anticorpilor chitnenc care conțin regiunea variabilă a anticorpilor de șoarece (care se leagă cu antigenele) și regiunea constantă a anticorpilor umani (pana efectoră a moleculei). [4]" O dezvoltare mai recentă este anticorpul umanizat, i: care doar regiunile care determină complementaritatea domeniilor variabile sunt reținute din im> clonale de șoarece. [436] Acești anticorpi conțin doar aproximativ 5 până la llf' de reziduuri de șoarece și este puțin probabil să producă reacția HAMA. Primul anticorp umanizat utilizat într-o clinică;'

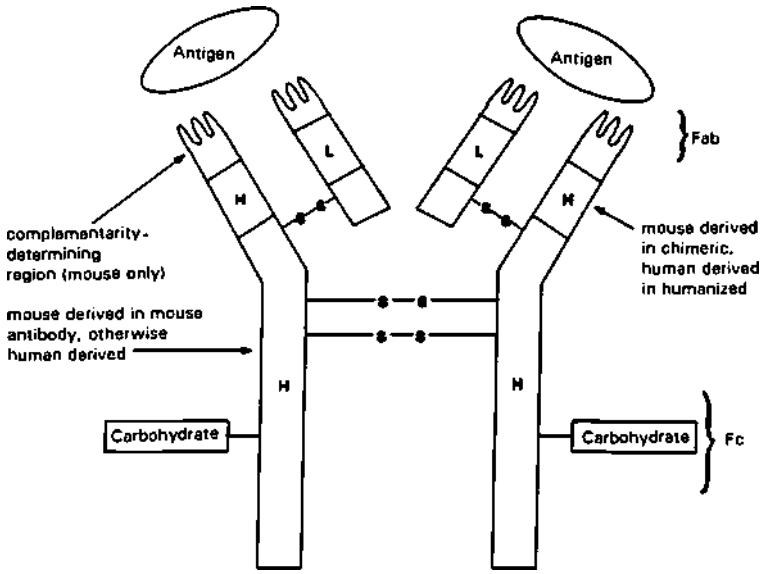


Figure 12-7 ■ Monoclonal antibody.

Inal. CAMPATH-1H. a indus remisie la doi pacienți cu limfom non-Hodglin și nu a prezentat nicio HAMA detectabilă. [4, 7]

După cum se arată în Figura 12-7. anticorpii constau din două lanțuri ușoare identice și două lanțuri grele identice, care formează o formă de Y. Legarea antigenului are loc la capetele brațelor Y. și fiecare braț este un fragment de legare a antigenului (Fab). Fiecare moleculă de anticorp poate lega două antigene. Ajutoarele din brațe variază extensiv în secvență și asigură specificitatea de legare pentru antigen. Fiecare domeniu variabil conține trei regiuni care determină complementaritatea (CDR) pentru a da un total de șase pentru legarea fiecărui molecul de antigen (Rg. 12-7). [4]

Doi anticorpi monoclonali au fost aprobați pentru cerchemoterapie. Ele sunt anlibod monoclonal umanizat, în care numai regiunile Fab care determină complementaritatea sunt de origine șoarece. Trastuzumab (herceptin) este aprobat pentru cancerul de sân. Se leagă selectiv, cu afinitate mare, de domeniul extracelular al proteinei receptorului 2 al factorului de creștere epidermică uman (Her 2). Această legare inhibă PROLIFERAREA celulelor care supraexprimă Her și mediază citotoxicitatea dependentă de anticorpi. [4]

Rituximab (Rituxan) este direcționat împotriva antigenului CD20 care se găsește pe suprafața limfocitelor B. Acest antigen i> exprimat pe mai mult de 90% din limfoamele non-Hodgkin cu celule B, dar nu pe celulele normale. Reglează etapele timpurii în procesul de activare pentru inițierea ciclului celular și diferențierea celulelor. Administrarea de rituximab are ca rezultat epuizarea rapidă a celulelor B circulante și legate de țesut.

Deoarece anticorpii monoclonali prin ei înșiși ar putea să nu fie suficient de toxici pentru a ucide celulele canceroase, s-au făcut eforturi extinse pentru a le conjuga cu substanțe foarte toxice, cum ar fi radionuclizi, toxine și medicamente anticanceroase. Conjugații de radionuclizi furnizează, de asemenea, agenți de diagnostic pentru tu

mors. Structurile conjugatelor constau în mod obișnuit din anticorpul monoclonal unit la o moleculă linker, care este la rândul său unită la agentul citotoxic. [44] Linkerii sunt atașați la grupările e-amino ale resturilor de lizină ale grupărilor monoclonale sau lo aldehidă formate prin oxidarea periodică a resturilor de carbohidrat pe regiunile constante ale monoclonului . [441] Pentru radionuclizi, celălalt capăt al linkerului are o grupare chelatoare, cum ar fi acidul etilendiaminetctraacelic (EDTA), care poate lega metale radioactive, cum ar fi „Tc". „'In. și W Y. [440]

Imunotoxine precum ricina, abrina. și toxina difterice sunt atât de puternice încât o moleculă poate ucide o celulă. Ricina constă din două subunități, lanțul A activ pentru enzime și lanțul B care țintă, care sunt unite printr-o legătură disulfurică. Agenții terapeutici sunt proiectați pentru a avea lanțul B înlocuit cu un anticorp monoclonal țintit către celulele tumorale, profitând de labilitatea disulfurei. [442] Pentru medicamentele anticancer, strategia este de a uni medicamentul la molecula linker printr-o grupare funcțională care poate fi hidrolizată. Este de așteptat ca conjugatul să fie internalizat în celula canceroasă și apoi medicamentul să fie eliberat. Gemtuzumab ozogamim (Mylolarg) este un agent chimioterapeutic compus dintr-un anticorp umanizat recombinant IgGj K conjugat cu antibioticul antitumor calicheamicina (vezi Fig. 12-6). Porțiunea de anticorp se leagă de antigenul CD33, care este exprimat pe suprafața hlastelor leucemice la mai mult de 80% dintre pacienții cu leucemie mielogenă acută. Complexul rezultat este internalizat, iar derivatul de calicheamicină este eliberat în interiorul lizozomilor celulelor leucemice, unde se leagă de ADN și produce rupturi dublu-catenar.

O strategie alternativă pentru chimioterapie este utilizarea anticorpilor monoclonali ca purtători pentru enzime pe suprafețele celulelor tumorale. Enzimele convertesc precursorii de medicamente relativ neloxici - (promedicamente) în medicamente active anlicanceroase. [443]

Limitările întâlnite în chimioterapia cancerului cu anticorpi monoclonali și conjugații acestora includ lipsa selectivității pentru celulele tumorale, eterogenitatea celulelor tumorale anti gene. densitate insuficientă a medicamentului pentru a ucide celulele tumorale, pierderea imunogenității deoarece conjugații de medicamente blochează locurile de recunoaștere, efectul HAMA și lipsa de internalizare în celulele tumorale. Internalizarea este esențială cu toxine, dar mai puțin importantă cu radionuclizi. [444]

Produse

Rituximab. Rituximab, Rituxan. este un anticorp monoclonal himeric modificat genetic, îndreptat către antigenul CD20 de pe limfocitele B

maligne. [445] Este furnizat sub formă de soluții care conțin 10 mg/ml în flacoane de 10 și 50 ml. Aceste soluții trebuie păstrate la 2 până la 8°C și ferite de lumina soarelui. Înainte de administrare, acestea sunt diluate la concentrații finale de 1 până la 4 mg/ml în pungi de perfuzie care conțin 5% dextroză sau 0,9% NaCl. Doza recomandată este de 375 mg/m ^{2} perfuzată cu o rată de 50 mg/oră.

Rituximab este utilizat împotriva limfocitelor B maligne care exprimă antigenul CD20. [446] Timpul mediu de înjumătățire seric este de 59,8 ore, variabilitatea reflectând posibil sarcina tumorală. Reacțiile adverse includ - reacții de hipersensibilitate sau anafilactice, aritmii cardiace, greață, oboseală și urticarie. În timpul perfuziei pot apărea febră și frisoane.

Gemtuzumab Ozogamidn. Gemtuzumab ozogamicin, Mylotarg. CMA-676. constă din antibioticul antitumoral calicheamicină conjugat cu un IgG $_4$ umanizat recombinant K anticorp monoclonal care vizează receptorul CD33 din celulele leucemiei mieloide. [447] Se furnizează sub formă de 5 mg de pulbere liofilizată pentru injecție, care este combinată cu NaCl și fosfat de sodiu în flacoane de 20 ml. Se reconstituie cu 5 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile. Înainte de perfuzie, volumul dorit este injectat în 100 ml de soluție salină 0,9%. În timpul acestor proceduri, acesta trebuie protejat de lumina soarelui și lumina fluorescentă directă. Perioada de perfuzie este de 2 ore, iar doza uzuală este de 9 mg/m ^{2}.

Gemtuzumab ozogamicin este indicat la pacienții care au 60 de ani sau mai mult, au leucemie mieloidă acută CD33-pozitivă și nu sunt candidați pentru alte scheme de chimioterapie. [448] Legarea anticorpului cu antigenul CD33 formează un complex care este interiorizat în celula tumorală. Derivatul de calicheamicină este apoi eliberat în interiorul celulei leucemice, unde se leagă de ADN. După perfuzia unei doze de 9 mg/m2 ' timpul de înjumătățire al calicheamicinei totale și neconjugate este de 45, respectiv 100 ore. Reacțiile adverse includ mielosupresie severă și mucostată.

AGENȚI RADIOTERAPIEUT1C

Proprietățile radiațiilor și utilizarea radionuclizilor și a radiofarmaceuticilor pentru imagistica organelor sunt discutate în Capitolul 13. Numai radiofarmaceuticele utilizate ca agenți antineoplazici sunt descrise în acest capitol. Produsele radiofarmaceutice utilizate ca agenți de diagnosticare sunt în general alese pentru capacitatea lor de a produce raze Y, care pot pătrunde în țesuturi pe distanțe relativ mari pentru a ajunge la camerele de scintilație. În schimb, agenții radioterapeutici produc particule *p* (electroni), care parcurg doar distanțe scurte (aproximativ 3 mm, în funcție de energiile lor) pentru a iniția citotoxicitatea.

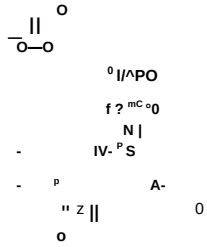
Agenții radioterapeutici sunt aleși pentru capacitatea lor de a se - concentra în țesuturi specifice, cum ar fi osul și tiroida, precum și pentru energia și viața lor radiologică și biologică. Din păcate, citotoxicitatea lor nu se limitează de obicei la tumora vizată și, în general, produc simptomele bolii radiațiilor, inclusiv greață, vărsături și diaree. Uneori, efectele toxice se extind la căderea părului și deteriorarea măduvei osoase.

Fosfatul cromic P 32 și fosfatul de sodiu P 32 conțin izotopul $^{<2}$ P. care se degradează la ' $^{-}$S prin ^eliminare cu energie medie a particulelor de 695 keV. Primul este folosit pentru a reduce efuziunile peritoneale sau plurale cauzate de boala metastaik, în timp ce cel din urmă este utilizat împotriva cancerelor hematologice, cum ar fi policitemia vera. leucemia mielocitară cronică . și CLL. Selectivitatea sa se bazează pe concentrația de fosfor în celulele neoplazice cu proliferare rapidă.

Iodură de sodiu I 131 se descompune cu un timp de înjumătățire de 8 zile pentru a emite atât radiații /?, cât și y. Particulele *p* reprezintă aproximativ 90% din efectele iradierii locale. carcinom tiroidian.

Stronțiul este un membru al anilului metalelor alcalino-pământoase, prin urmare, similar calciului în proprietăți chimice, inclusiv acumularea în os. Radionuclidul ^{8}*Sr. furnizat sub formă de clorură de stronțiuni-89, este un Remitter pur cu un semi-lik de 50,5 zile. Este indicat pentru ameliorarea durerii osoase la pacientii cu metastaze osoase.

Samariul aparține grupului ceriu de lantanide.- Radionuclidul ^{l5}'Sm este formulat ca un chelat cu acid etilendiaminc-tetrametilenfosfonic (EDTMP) în th. produs cunoscut sub numele de samarium SM 153 lexidronam. Acest cb:- târziu se concentrează în zonele de turnover osos în asociere cu hidroxiapatita, unde emite *p* panicule de 640,710 și 810 keV. Se utilizează la pacienții care au ostcoblasii. leziuni osoase metastatice.



Samarium SM 153 Lexidronam

Produse

Fosfat cromic P 32. Fosfat cromic P .'2 Fosfocol P32. Cr'2PO41 este furnizat sub formă de suspensie în flacoane de 11 mL care conțin NaCl și NaOAc în apă cu alcool benzilic 2`. Radioactivitatea este de 15 mCi, cu acordul de până la 5 mCi/mL. Doza uzuală este de 10 până la 20 mCi intrapcr

itoneal, 6 până la 12 mCi intrapleural şi 0,1 până la 0,5 mCi interstiţial.

Fosfatul cromic este utilizat pentru instilarea intracavitară pentru a reduce efuziunile cauzate de boala metastatică. Decade prin remisie, cu un timp de înjumătăţire de 14,3 zile. Reacţiile adverse includ boala de radiaţii tranzitorie, depresia măduvei osoase , pleurită, peritonită, greaţă şi crampe abdominale.

Fosfatul de sodiu P 32. Fosfatul de sodiu P 32, deci radiofosfat de diu, este furnizat ca o soluţie apoasă dintr-un amestec de $NaH_2{}'{}^2PO_4$ şi $Na_2H{}'{}^2PO<$ cu un interval de pH de 5,0 până la 6,0. Conţine 5 mCi/flacon (0,67 mCi/mL) de activitate radio, exprimată ca un pur/Remitter cu un timp de înjumătăţire de 14,3 zile. Fosfatul de sodiu P 32 este indicat pentru tratamentul policitemiei vera, leucemiei mielocitare cronice şi LLC Depresia leucocitelor şi trombocitelor necesită monitorizarea sângelui şi a măduvei osoase la intervale regulate.

Iodură de sodiu 1131. Iodură de sodiu I 131, radioiodură de sodiu (^{13l} I), Iodotop, Theriodide, este furnizată în capsule pentru uz oral sau în soluţie apoasă pentru uz oral sau parenteral. Capsulele de Iodotop conţin de la 1 la 50 mCi, iar soluţiile orale de Iodotop conţin 7,05 mCi/mL. Capsulele de iodură de sodiu I l3l conţin 0,7 până la 100 mCi, iar soluţii orale de iodură de sodiu, 3,5 până la 150 mCi/flacon. Soluţiile stoc sunt preparate prin diluare cu apă purificată care conţine tiosulfat de sodiu 0,2% ca agent reducător. Doza este individualizată pentru fiecare pacient.

Iodura de sodiu I l3l este utilizată pentru ameliorare în cazuri selectate de carcinom tiroidian. Efectul toxic obişnuit este boala de radiaţii .

Clorura de stronţiu 89. Clorura de stronţiu 89, Metastron. $*'''*SrCl_2$. este furnizat sub formă de soluţie în apă pentru preparate injectabile care conţine 4 mCi de radioactivitate (10,9 până la 22,6 mg/mL) în flacoane de lO-mL. Doza uzuală este de 4 mCi prin injecţie IV lentă. Această doză poate fi repetată după cel puţin 90 de zile · Remitter cu un timp de înjumătăţire de 50,5 zile.

Clorura de stronţiu 89 este utilizată pentru ameliorarea durerii osoase la pacienţii cu metastaze osoase. Deoarece este toxic pentru osul normal, beneficiile şi riscurile utilizării sale trebuie evaluate.

Samarium SM 153 Lexidronam. Samarium SM 153 lexidronam, Quadrarnet, se formează prin complexare $^{,5}{}'Sm$

cu EDTMP. $^{4}{}'''$ Acest produs radiofarmaceutic este furnizat în 2 sau 3 ml de soluţie congelată conţinută în flacoane de 10 ml. Radioactivitatea la calibrare este de 50 mCi/mL. Înainte de administrarea medicamentului, se administrează 500 ml de lichid pentru a proteja vezica urinară. Apoi medicamentul este administrat prin injectare prin injectare suprasacrata în minut. urina ca complex intact în proporţie de 34,5% în prima oră Excreţia totală depinde de sarcina tumorală

Samarium SM 153 lexidronam este indicat pentru ameliorarea durerii la pacienţii cu leziuni osoase metastatice osteoblastice. [451] Este, de asemenea, utilizat în spondilita anchilozantă, boala Paget şi artrita reumatoidă severă. Principalul efect secundar este boala de radiaţii.

AGENŢI CITOPROTECTORI

Agenţii antineoplazici foarte citotoxici produc o varietate de reacţii adverse grave la pacienţi. Această problemă a stimulat căutarea compuşilor care protejează pacienţii de anumite toxicităţi specifice şi astfel permit administrarea agenţilor antineoplazici în doze mai mari. Următorii trei agenţi citoprotectori foarte diferiţi au fost aprobaţi pentru utilizare clinică în Statele Unite.

Mesna este sarea de sodiu a acidului mereaptoetansulfonic. Deşi este oxidat la disulfura corespunzătoare din sânge, este redus din nou la tiol liber din rinichi. Acolo reacţionează cu metaboliţii urotoxici de ifosfamidă, inclusiv 4-hidroxiifosfamidă şi acroleină. Această proprietate a condus la utilizarea sa în prevenirea cistitei hemoragice la pacienţii cărora li s-a administrat ifos famidă.

Tiofosfatul organic amifostina este utilizat pentru detoxifierea metaboliţilor reactivi ai cisplatinei, în special în rinichi. Este defosforilat de fosfataza alcalina la tiol liber activ. Această transformare are loc selectiv în ţesuturile normale, deoarece au o activitate fosfatază alcalină mai mare , pH mai mare. şi o vascularizare mai bună.

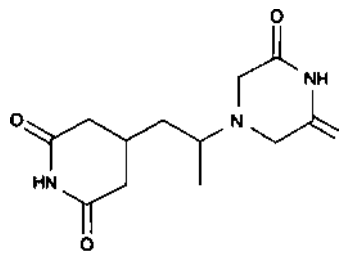
Dexrazoxanul este izomerul *S-(* +) al razoxanului. Este un puternic agent de chelare intracelular care este utilizat pentru cardioprotecţia la pacienţii cărora li se administrează doxorubicină. [452] Dexrazoxanul are două grupări imide care se deschid intracelular pentru a forma un compus înrudit cu EDTA. Acest compus complexează cu fierul şi interferează cu generarea de radicali liberi asociate cu complexele doxorubicină-fier.

HSCHjCHjSOjNa

Mesna

$H_2N(CH_2)3NH(CH_2)$->SPO_3H2

Amiphostine



Dexrazoxane

Produse

Mesna. Mesna. Mesnex. sodiu niercaptoclhanesulfon- natc. se prepară din brometansulfonat de sodiu, tio uree. si amoniac. [451] Il este furnizat în fiole de 2 ml care conțin KM) mg/nil. de medicament plus 0,25 mg/mL de EDTA. și în flacoane multidoză de 10 l care conțin 10,4 mg alcool benzilic nf ca conservant. Administrarea prealabilă intravenoasă se diluează cu diverse amestecuri de dextroză și NaCl. sau cu solutina Ringer lactata pentru a da o concentrație finală de 20 mg/mL. Snlulions diluate sunt stabile timp de 24 de ore la 25°C. dar trebuie refrigerate și utilizate în 6 ore de la reconstituire. Mesna este oxidată la disulfura corespunzătoare la expunerea la oxigen. Dnsagc obișnuit este de 240 mg/nr. dat al ihe aceeasi var ca prima ifnsfaniide injectinn.

Mesna este indicată pentru cislita hcmnrhagic indusă de ifnsfamidă. După administrarea intravenoasă, se oxidează rapid la disulfură. Odată ajuns în rinichi, este redus la tiol liber, care reacționează cu metaboliții ifosfamidei urntoxici, inclusiv acroleina și 4hidroxiifnsfamidc. [w] Timpul de înjumătățire al mesnei și disulfura sa în sânge sunt de 0,36 și, respectiv, 1,17 ore, iar cinetica este dependentă de doză. Efectele secundare includ diaree, dureri ale membrelor, dureri de cap, greață și oboseală și gust rău în gură. Pacienții Snme sunt hipersensibili .

Amifostina. Amifnstinc. Etilol. S'42-(3-aminoprn-pylaminn)etilj dihidrogen tiofosfat, se prepară prin tratarea 3-(2-bromoctilaminn)prnpilaminei cu tiofosfal de sodiu. [4 "] Este furnizat sub formă de pulbere liofilizată de 500 mg nf în flacoane de 10 ml de unică folosință. Rccnnstituția se face prin adăugarea a 9,7 niL de NaCl 0,9% pentru injecție. Dnse de pornire obișnuită este de 910 mg/nr administrată o dată pe zi ca o perfuzie de 15 minute la începutul chimioterapiei.

Amifnstina este indicată pentru reducerea toxicității cumulative asociate cu doze repetate de cisplatină. Il alsn reduce incidența xerostomiei la pacienții care urmează tratamente postoperatorii cu radiații la care glandele parotide sunt expuse. Efectele toxice ale amifostinei includ hipotensiune arterială, greață severă și vărsături. De obicei, se administrează medicamente antiemetice, inclusiv dexametazonă și un antagonist al serotinei 5-HTj. Hipotensiunea arterială tranzitorie poate necesita - întreruperea terapiei.

Dexrazoxan. Dexrazoxan. (S')-1,2-bis(3,5-dioxnpiperazinyDpropan sau Zinecard, un tentent chelatant intracelular

agent, este preparat prin tratarea (S)(+)-prnpylencdiaminc tetraamidei tel- raacelice cu dimsilat de sodiu. [4 *'] Se furnizează sub formă de 250 mg de pulbere liofilizată în flacoane cu doză unică, împreună cu 25 ml de lactat de sodiu pentru injectare. sau ca 500 mg pulbere linfilizată cu 50 ml de lactat de sodiu M/6. Reconstituire Fnr, se diluează la 10 mg/mL cu 5% dex troză sau 0,9% NaCl. Solutiile se pastreaza la temperatura controlata rar:. Doza se determină în raport de 10:1 „it doxorubicină. Dnse obișnuit este de 500 mg/nr nf dexrazoxan și 50 mg/nr nf doxorubicină. Administrarea se face prin împingere iv dm sau picurare iv rapidă 30 minute după administrarea doxorubicină f. Concentrația plasmatică medie este de 31,5 gg ml după o perfuzie de 15 minute. [453]

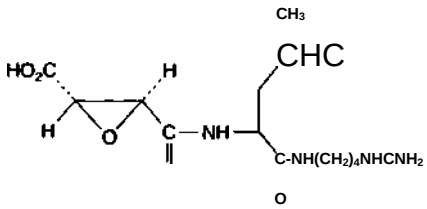
Dcxraznxanc este indicat fnr reducerea ta- dioInxicity cumulativ nf doxorubicină. Se poate adăuga la miclosupsirea cauzată de acest agent chimioterapeutic.

VITORII AGENȚI ANTINEOPLASICI

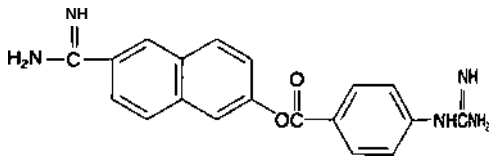
Majoritatea cercetărilor anterioare în descoperirea medicamentelor antineoplazice au fost legate de inhibarea sintezei și a funcției Dlft Astăzi, o varietate de alte ținte sunt investigate intens . și ar trebui să ofere oncologilor noi abordări ale terapiei. Deși această cercetare a produs încă un agent aprobat, mulți compuși noi a: în studiile clinice. Următoarele abordări noi ale chimioterapiei cw prezintă un interes deosebit: inhibarea proteazei, implicată în metastaze, inhibitorii angiogenezei, antitehnologia și inhibitorii telomerazei.

Proteaze și metastaze

Capacitatea celulelor din fața tumorilor primare de a cnloniza locurile secundare (metastaze) este cauza principală a mortalității prin cancer Metastazele implică celulele care intră și părăsesc țesutul adiacent și invadează țesutul adiacent. Il necesita degradarea matricei cxiraccllular prin actiunea concertata a pi teases. Acest proces are loc în mod normal, dar este aintralW: elaboralinn nf inhibitori de prntează. Pariul de echilibru»« prntease și inhibitori pare a fi reglementat abnontull. în celulele maligne. [457] Matricea prnteina este degradată de un vans nf metaloproteinaze, inclusiv cnllagcnascs. gelatinaze strnmelizine. și matrilizinele. Aceste metaloproteinaze a fi activate printr-o cascadă indusă de tunmr-secretcd sena prnteaze. cisteină proteaze și aspartil proteinaza' [1] Printre compușii sintetici în prezent în curs de invtsiij-



E-64



Nafamostat

leul sunt E-64. un inhibitor al cisteinei proteinazei catep sin B. [J] '' și nafamostat. un inhibitor al serin proteazei. Suramina blochează melanomul și invazivitatea tumorii mamare, posibil prin inhibarea heparinazei, secreției de catepsină D și a receptorului activator al plasminogenului urinar. [458,460]

Inhibitori ai angiogenezei

Angiogeneza este formarea de noi vase de sânge. Este o componentă necesară, dar atent reglată, a creșterii normale și a vindecării rănilor. Angiogeneza necontrolată este un factor determinant în creșterea tumorii solide. Procesul de angiogeneza este complex și necesită interacțiunea coordonată a mai multor tipuri de celule. Sunt așteptate mai multe locuri pentru intervenția medicamentoasă. [461] Inhibitorii angiogenezei endogene au fost căutați în țesuturi precum cartilajele, cărora le lipsesc vasele de sânge. Această căutare a oferit o proteină numită *itt-hibitor derivat din cartilaj.* [iK] Laminin este o componentă majoră a subsolului mcm- [1] brană. Peptide bazate pe structura sa, cum ar fi CDPGY- i IGSRNHj. inhibă angiogeneza și creșterea tumorii solide. [46 ']

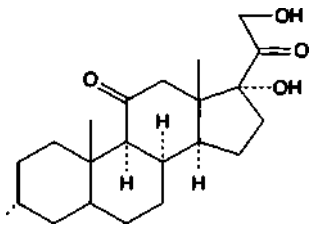
Factorul trombocitar 4. o polipeptidă care leagă heparina, inhibă celulele canceroase de colon umane la șoareci. Preparatele cu heparină Jone promovează angiogeneza, dar promovează puternic activitatea ailiaigiogcnică a moleculelor mici. Inlocuitori sintetici de hepa- nn, inclusiv ciclodcxtrine sulfatate [464] si suramin. [465] inhibă angiogeneza și sunt promovate de corticosteroizii iMslalici. Acești corticosteroizi sunt agenți importanți. dar prop etliile lor glucocorticoizi și mineralocorticoizi provoacă reacții adverse grave. Steroizii înrudiți care nu au aceste efecte secundare includ 11 «-hidrocortizon, tetrahidro-rortizon. și acetat de medroxiprogesteron. [466] Antibi rie fumagilina inhibă angiogeneza în tumori și un analog mai puternic. AGM-1470. reduce rata de creștere a cancerului pulmonar și a melanomului la șoareci. [4 '' 7]

TNF-a este un puternic stimulent al angiogenezei. Secreția acestui factor de către macrofage în cancerele de prostată este redusă semnificativ de linomidc. un derivat de chinolin-3-carboxamidă. [468]

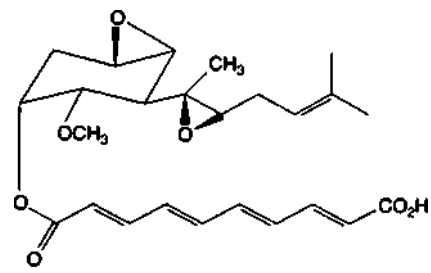
Tehnologia antisens

ARN mesager monocatenar (ARNm) poate suferi secvențe specifice. legarea cu afinitate mare la o secvență de oligonucleotide complementară prin legături de hidrogen Watson-Crick . Un astfel de agent complementar se numește *oli gomer antisens* . Prin legarea cu ARNm. oligomerul antisens poate interfera cu traducerea sa în proteină prin blocare ribozomală . Complexele dintre ARNm și oligonucleotidele antisens asemănătoare ADN-ului pot, de asemenea, activa RNaza H. o enzimă care scindează în mod specific catena de ARN a unui duplex ARN/ADN . [469]

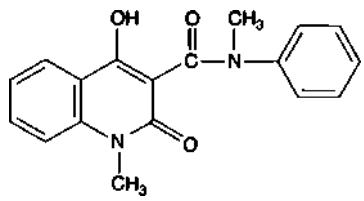
Limitările privind utilizarea oligomerilor antisens includ absorbția slabă în celule și instabilitatea la degradare de către nucleaze. Captarea celulară a fost crescută prin microinjecție și prin adăugarea de lipofectină. o lipidă cationică care mărește permeabilitatea celulară. [470] Stabilitatea față de nucleaze este îmbunătățită prin înlocuirea unui oxigen fosfat cu sulf pentru a da oligonucleotide fosforotioatc. Gruparea fosforotioat este chirală, dar racemații sunt în general folosiți. [471] Alte modificări ale scheletului oligonucleotidului includ înlocuirea fosfatului cu diverse amide și acetali și prin utilizarea 2'-fluor-2'-deoxizaharurilor. [47l] Acizii nucleici peptidici în care scheletul zahăr-fosfat este înlocuit cu unități de A'-(2-aminoetil)glicină au arătat stabilitate in vitro la degradarea de către nucleaze. [467] Noi oligomeri antisens au fost de asemenea preparați cu pirimidine modificate, cum ar fi 5-(propin-l-il)uracil și 6-azatimidină. [47 '] și pu-



Tetrahydrocortisone

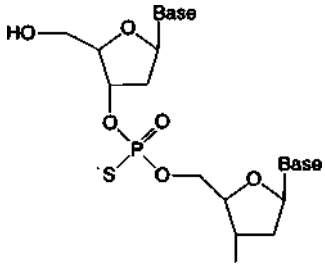


Fumagillin



Linomide

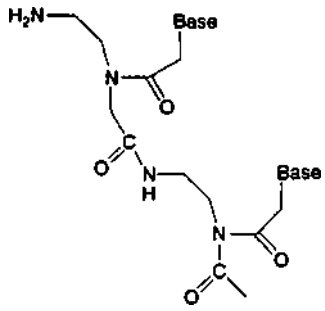
rines. cum ar fi 3-(l W-imidazolil)propil guanina. [474] Acești oligomeri au, de asemenea, stabilitate sporită față de nucleaze. [473]



y

s o-

Fosforotioat



Acid nucleic peptidic

Inhibitori ai telomerazei

Telomerii sunt structuri nucleoproteice situate la capetele cromozomilor eucariotici. Ele protejează capetele cromozomilor de fuziune și degradare și asigură replicarea completă a ADN-ului cromozomial. În celulele somatice umane, telomerii au între 1.000 și 3.000 de repetări. Se scurtează treptat cu fiecare diviziune celulară. Se crede că această scurtare limitează capacitatea lor de proliferare. Celulele canceroase, în schimb, își pot menține lungimea telomerilor și astfel devin imortalizate. Ei fac acest lucru prin reactivarea telomerazei, o transcriptază inversă specifică cu un șablon de ARN endogen. [476]

Inhibarea selectivă a telomerazei a fost recunoscută ca o nouă metodă potențial importantă de chimioterapie pentru cancer, deoarece celulele canceroase au concentrații relativ mari de telomerază și pare a fi esențială pentru supraviețuirea lor, în timp ce această enzimă este nedetectabilă în celulele somatice normale. O abordare a inhibării telomerazei este utilizarea ADN-ului antisens pentru a ținti componenta ARN telomerazei. [477] O altă abordare profită de proprietatea remarcabilă a tel omerilor (și a anumitor alte molecule bogate în guanină) de a forma G-quadriplexuri (Fig. 12-8). Aceste structuri sunt asociate cu ciclul de reacție a telomerazei. Grupul lui Hurley a descoperit recent că porfirinele cationice, cum ar fi tetrametil-(A/-metil-4-piridil)porfina (TMPyPj), pot intercala G-

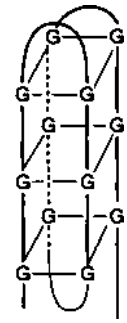
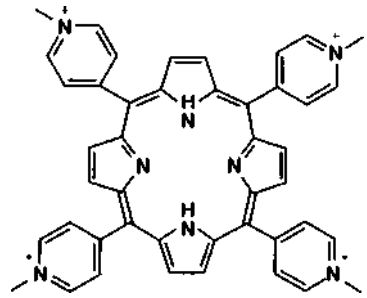


Figura 12-8 • Ilustrarea schematică a structurii G-quadnpiei formată din patru (oligonucleotide TTAGGGh. Th: secvența repetată apare în ADN-ul vertebratelor.

quadriplex de telomeri pentru a stabiliza această structură și pm acțiunea telomerazei. [478] Acest lucru a inhibat eficient telomeraza hunut în celulele HeLa. Analogii 2,6-diaminoantni-chinonei arată, de asemenea, inhibarea telomerazei. [476]



TMPyP4

POTENȚIALE DEZVOLTĂRI VIITOARE

Determinările recente ale secvenței genomului uman® [481] au deschis calea către noi progrese importante în diagnosticul și tratamentul cancerelor. Ei au făcut ilposv să distingă diferențele genetice dintre celulele tumorale și cele normale și să localizeze diferențele în cadrul variațiilor aceluiași tip de tumoră. O nouă abordare importantă a wodir: cu aceste diferențe genomice este tehnologia cunoscută sub numele de microarray ADN sau „cip ADN". Microarrayscaw de diapozitive sau cipuri punctate sistematic cu mii de gene ci care pot servi drept sonde pentru determinarea nivelurilor de expresină ale genelor specifice în diferite tipuri de celule. Această informare a fost utilizată pentru a specifica subtipuri ale unei varietăți de cancere. În unele cazuri, a permis determinarea^ care cancere sunt susceptibile de a răspunde la anumite curente, apoi plăcinte, și care tumori nu vor răspunde, scutând astfel dacă pacientul cu o tumoare rezistentă expunerea inutilă la tona de medicamente. [482] Modificări observate în expresia genelor la admit.-

Hion de medicamente poate fi, de asemenea, utilizat pentru a prezice efectele lor toxice. Poate cea mai importantă utilizare viitoare a tehnologiei de microarray ADN va fi identificarea de noi ținte pentru terapia

medicamentoasă. De exemplu, poate fi indicată o producţie crescută a unei proteine specifice şi pot fi dezvoltaţi antagonişti pentru a inhiba expresia genei care o codifică. Alternativ, proteina poate fi antagonizată direct. În prezent, un număr de producători produc cipuri ADN pentru cercetarea canilor. Multe laboratoare industriale şi academice le folosesc în cercetarea descoperirii medicamentelor.

Proteomica este o tehnică complementară genomicii. Este încă foarte nou. dar laboratoarele încep să determine întregul spectru al proteinelor umane. Această cercetare este importantă deoarece numărul de ARNm diferite produse în celule (de exemplu, aşa cum este determinat de tehnologia ADN mieroarray) nu arată adesea nicio corelaţie cu numărul de proteine diferite produse în aceleaşi celule. În plus, după sinteza lor, proteinele suferă multe modificări chimice mici care le pot afecta profund activitatea. Au fost concepute tehnici de preparare a matricelor de mii de proteine pe o lamă mică de sticlă. Aceste matrice sunt promiţătoare ca dispozitive pentru a permite screening-ul rapid al potenţialelor medicamente împotriva ţintelor proteice, precum şi identificarea interacţiunilor potenţial toxice cu proteinele care nu sunt implicate în procesul bolii. [4] *

REFERINŢE

I Zubrod, CG.' Agenţi de electie în bolile neoplazice. În Sartorelli. I AC. şi Johns. DJ (ed.). Manual de farmacie experimentală»

eu ogy. vol. 38. partea I. New York. Springcr-Vcrlag. 1974. p. 7.

2 Buick. RN: Baza celulară a chimioterapiei. În Dorr. R. T . şi Von Hoff, DD (eds.). Manual de chimioterapie pentru cancer. a 2-a ed. Norwalk. CT. Appleton şi Lange. 1994. p. 3-14.

J Mxkillop. WJ, ci al.: J. Null. Cancer hist. 70:9. 1983.

- Schahcl. FM. Jr.: Cancer 35:15. 1975.

5 Norton. L.. şi Simon. R.: Tratamentul cancerului. Rep. 61:1307. 1977.

6 Schimke. RT: Cancer Res. 44:1735. 1984.

7 Bradley. G.. şi colab.: Biochim. Biophys. Acta 948:87, 1988.

i [11] Huggins, C.. şi Hodges, CV: Cancer Res. 1:293. 1941.

Eu 4 Gtlman. A. şi Phillips. FS: Science 103:409. 1946.

I id F^arson. OH: Cancer 2:943. 1949.

[1] 11. Kennedy, BJ: Cancer 18:1551, 1965.

Eu 11 Boyd. MR: Viitorul dezvoltării de noi medicamente. În Niederbuber, I I. F- (ed.). Terapia curentă în oncologie. New York. Marcel Dekker. [1] IWj.pp. 11-22.

eu [1] . Somon. S. IL. cl al.: Cancer Clicmothcr. Pharmacol. 6:103. 1981.

1. Ilimmelwcil. F. (cd.): The collected papers of Paul Ehrlich, vol. I. London, Pergamon Press. 1956. p. 596-618.

0 Lynch. V.. şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 12:265, 1918. i A Montgomery. JA, cl al.: Medicamente pentru bolile neoplazice. În Burger. [1] A.Bună. Chimie medicinală. al 3-lea. New York. Wilcy-Inteiscience.

1970. p. 0S0.

I [11] Connors, TA: Mecanismul de acţiune al 2*cloroclihiminei, dcriva- I vieţi. muştar cu sulf, epoxizi şi aziridine. În Sartorelli, AC.

şi Johns, DJ (eds.). Manual de farmacologie experimentală, I wi. 38. partea 2. New York, Springer-Vcrlug. 1975, p. I9.

.1 Pncc.CC: Chimia alchilării. În Sartorelli. AC şi Johns, DJ (eds.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 38. partea 2. New York. Springer-Verlug. 1975, p. 4.

) Driscoll. JS. el al.: J. Pharm. Sei. 68:185. 1979.

> În timp ce. FR: Mama cancerului. Rep. 4:55, 1959.

.'I Jvmon, M.. und Ross. WCJ: Chern, (nd. (Land.) 1789. 1967.

12 Montgomery. JA, şi colab.: J. Med. Chern. 10:668. 1967.

? Engle. TW. el al.: J. Med. Chern. 22:897. 1979.

| Karie. IL et a).: J. Am. Chern. Soc. 99:4803. 1977.

II Ahmann. DL, el al.: Cancer Chcmother. Rep. 58:861. 1974.

| X Anderson. WK. şi Corey. P. I ⁝ .: J. Med. Chern. 2O:KI2. 1977. f Szybahki. W. şi Iyer. VN: Mitomicinele şi porfiromisinele.

* În Gottlich. D.. şi Shaw. LED-uri PD.). Antibiotice, voi. I. New York. Sponger Vcrlag. 1967. p. 221.

28. Lin. AJ, şi colab.: Cancer Chemothcr. Rep. 4:23, 1974.

29. Bucht. G.. ami Rosenthal. D.: J. Am Chern. Soc. 78:3860, 1956.

30. Bollag, W.: Cancer Chcmother. Rep. 3.3:1. 1963.

31. Chabner. B. A., şi colab.: Proc. Soc. Exp. Biol, 132:1169. 1969

32. Tsuji. T.. şi Kosower. E. M.: J. Am, Chern. Soc. 93:1992. 1971.

33. Kreis, W. şi Yen, W. Expcncnlia 21:284, 1965.

.34 Preussmann. R.. şi Von Hodenbcrg. A.: Biochim. Pharmacol. 19: 1505. 1970.

35 Skibba. J. L.. şi colab.. Cancer Res. 30:147, 1970.

36. Sava. G.. el a).: Cancer Treat. Rep. 63:93, 1979.

37. Ludlum. D. B.: Biologie moleculară al alchilării: o privire de ansamblu. În Sartorelli. AC. şi Johns, DJ (eds.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 38. partea 2. New York. Springer-Verlag, 1975, p. 7.

38. Kohn. KW„ cl al.: J. Mol. Biol. 19:226. 1966.

39. Ross. WC J.: Biological Alkylating Agents. Londra, Buttenvorths. 1962. *

40. Thomasz. M.. ct al.: Proc. Natl Acad. Sei. f. SA 83:6702. 1986.

41. Lawley. P. D. şi Martin, C. M.: Biochem. J. 145:85, 1975.

42. Ludlum. D. B.: Biochiin. Biophys. Aeta 152:282, 1967.

43. Brooks. P.. şi Lawley. P. 1).: Biochim. J. 80:4%, 1961.

44. Wheeler, G. P.: Mecanismul de acţiune al nitrozureelor. În Sartorelli, AC. şi Johns, D. J. (eds.). Manual de farmacologie experimentală , voi. 38. partea 2. New York. Springer» Verlag, 1975, p. 75.

45. Levis. AG, şi colab.: Nature 207:608. 1965.

46. Boyce, R. P. şi Howard-Flanders, P.: Proc. Nall. Acad. Sei. U. SA 51:29.3. 1964.

47. Prelog. V. şi Slepan, V.; col. Ceh. Chim. comun. 7:93, 19.35.

48. Arnold. H.. el al.: Nature 181:931. (958.

49. Brock, N., el al. Blană. J. Clin. Oncol. 17:1155, 1981.

50. Zubrod. C. G.: Cancer 21:553, 1968.

51. Arnold, H.. el al.: US Paient 3.732.340; Chen». Abslr. 79:18772, 1973.

52. Allen, L. M.. el al: Cancer Treat. Rep. 60:451. 1976.

53. I.oehrer, P. J., cl al.: J. Clin. Oncol. 4:528. 1986.

54. Creuvcn, PJ, ct al.: Cancer Treat. Rep. 58:455. 1976.

55. Bergel, F. şi Stock. JA: J. Chern. Soc. 2409. 1954.

56. Evans, TL. et al.: Cancer Clteinother. Pharmacol. 8:175. 1982.

57. Pescar. B., şi colab.: N. Engl. J. Med. 292:117. 1975.

58. Phillips, AP. und Mentha. JW: brevet american 3.016.301. 29 octombrie 1959.

59. Calabresi. P.. şi Welch, AD: Amui Rev. Med. (3:147, 1962.

N). Tinnnis. G. M.: US Paient 2.917.432. 15 decembrie 1959.

6(. Parham. W. E.. şi Wilbur, JM. Jr: J. Org Chern. 26:1569, 1961

62. Roberts, JJ şi Warwick, G. P.: Biochem. Pharmacol. 6:217, 1961.

63. Warwick. G. P.: Cancer Res. 23:1315, 1963.

64. Ehrsson. H.. el al.: Clin. Pharmacol Ther. 34:86, 1983.

65. Referinţă la biroul medicilor. 33nl ed Oradell, NJ, Medical Economi ics'. 1979, p. 746.

66. Johnston, TP, şi colab.: J. Med. Chum. 6:669, 1963

67. DcVita. V. T„ şi colab.: Clin. Phartnaeol. Thur. 8:566, 1967.

68. Walker, MD : Cancer Chemolher. Rep. 4:21. 1973.

69. Johnston, T. P.. cl al.: J. Med. Chcm. 9:892, 1966.

70. Mocrtel, C. G.: Cancer Chcmother. Rep. 4:27, 1973.

71. Kuh, E şi Seeger. D. R.: Brevetul SUA 2.670.347. 23 februarie 1954.

72. Hoffman-LuRoche & Co.. A.-G.: Belg. Brevetul 618.638. 7 decembrie 1962.

73. Wcinkam. R. J. şi Shiba. DA: Life Sei. 22:937. 1978.

74. Shealy. Y. E. şi colab.: J. Org. Chern. 27:2150. 1962.

75. Ixo. TL. el al.: Cancer Treat. Rep. 60:149, 1976.

76. Bcssier-Chretien. Y.. und Seme. H.: Taur. China. Soc. Franţa 6:2039. 197,3.

77. Sanders. M. E.. cl al.: IK4th national meeting of the American Chemi cal Society. Kansas City. MO. Septembrie. 1982. Rezumate MEDI 55.

78. Rosen. G. F.. cl al.: Ginecol. Oncol. 27:173. 1987.

79. Lyttle. DA, şi Petering. H. F.: J. Am. Chern. Soc. 80:6459. 1958.

80. Lukens. L. N.. şi Herrington. K A.: Biochim. Biophys. Ada 24: 432. 1957.

81. Patterson. A. R. P. şi Tidd. D. M.: 6-Thiopunncs. În Sartorelli. AC şi Johns. D. J. (eds. ». Handbook ol Experimental Pharmacology, vol. 38, part 2. New York. Springer-Verlag, 1975. p. 384.

82. Woods. D. D.: Br. J. Exp. Pathol. 21:74. 1940.

82a. Fildes. P.: Lwcet 1:955. 1940.

83. Roblin, R. ().. ct al.: J. Am. Chcm Soc. 67:290, 1945.

84. Hitchtngs. G. H.. şi Elion. G. B.: Acc. Chcm. Res. 2:202, 1969.

85. Elion. G. B.. el al.: J. Am. Chcm. Soc. 74:411. 1952.

86. Brockman. R. W.: Adv. Cancer Res. 7:129. 1963.

87. Atkison. DL. şi colab.: Biochem. J. 92:389. 1964.
88. Salscr. J. S. şi colab.: J. Biol. Chim. 235:429. I960.
89. Bennett. LL. Jr. şi Allan. P. W.: Cancer Res. 31:152. 1971.
90. Currie. R., ct al.: Biochem. J. 104:634. 1967.
91. Elion. G. B.: Fed. Proc. 26:898. 1967.
92. Acosta. EC. şi LcPagc. GA: Cancer Res. 18:1075, 1958.
93. LePage. G. A., ct al.: Cancer Res. 24:835. 1964.
94. Lee. WW. şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 82:2648. I960.
95. Parke-Davis şi Co.: Belg. Brevetul 671.557, 1967.
96. Mai departe. JJ şi Cohen. S, Sr Cancer Res. 27:1528. 1967.
97. Brink. JJ şi lxPagc, GA: Cancer Res. 24:312. 1964.
98. Brockman. R. W.. cl al.: Cancer Res. 40:3610. 1980.
99. Tseng. W.-C.. cl al.: Mol. Pharmacol. 21:474. 1982.
100. Seto. S., şi colab.: J. Clin. Investi. 75:377. 1985.
101. Heidelberger. C.: Pirimidine fluorurate şi nucleozidele lor. În Sartorelli. AC. şi Johns. DJ (ed.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 38. partea 2. New York. Springer-Verlag. 1975. p. 193.
102. Skold. O.: Biochim. Biophys. Aeta 29:651. 1958.
103. Reyes. Pr. Biochimie 8:2057. 1969.
104. Cohen. SS, ct al.: Proc. Natl. Acad. Sei. U. SA 44:1004. 1958.
105. Santi. DV. şi McHenry, C. S.: Proc. Natl. Acad. Sei. U. SA 69: 1855. 1972.
106. Hiller. S. A., el al.: Dokl. Akad. Nauk. SSS R. 176:332. 1967.
107. Benvenuto. J., ct al.: Cancer Res. 38:3867. 1978.
108. Ishitsuka. H.. el al.: Biochim. Pharmacol. 55:1090. 1998.
109. Hertel. LW. şi colab.: J. Org. Chim. 53:2406. 1988.
110. Heidelberger. C. şi colab.: J. Med. Chim. 7:1. 1964.
111. Santi. D. V.. şi Sakai. T. T.: Biochemistry 10:3598. 1971.
112. Walwick. ER, ct al.: Proc. Chim. Soc. Londra 84. 1959.
113. Bergmann. W. şi Feeney. RJ: J. Org. Chim. 16:981. 1951.
114. Chu. MELE. şi Fischer. G. G.: Biochim. Pharmacol. 11:423. 1962.
115. Larsson. A. şi Reichard. P. J.: Biol. Chim. 241:2540. 1966.
116. Creasey. WA, colab.: Cancer Res. 28:1074. 1968.
117. Bonin. T. W.. el al.: Proc. Nall. Acad. Sei. U. SA 58:1977. 1967.
118. Creasey. WA: Arabinosylcyiosinc. În Sartorelli. AC. şi Johns. DJ (ed.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 38. partea 2. New York, Springer-Verlag. 1975. p. 245.
119. Stoller. RG şi colab.: Biochem. Pharmacol. 27:53. 1978.
120. Hoshi. A., colab.: Gann 62:145. 1971.
121. Sôrm. F., el al.: Expcricntiu 20:202. 1964.
122. Hanka. L. J., el al.: Antimicrob. Agenti Chemothcr. 6:619, 1966.
123. Paşi. V.. şi colab.: Biochim. Biophys. Acia 161:352. 1968.
124. Vesely, J., ct al.: Biochem. Pharmacol. 17:519. 1968 .
125. Vesely. J., ct al.: Cancer Res. 30:2180. anii 1970.
126. Nakamura. H.. al.: J. Am. Ţesătură. Soc. 96:4327. 1974 .
127. Schaeffer. H. J. şi Schwender. C. F.: J. Med. Ţesătură. 17:6. 1974 .
128. Seeger. DR, şi colab.: J. Am. Ţesătură. Soc. 71:1753. 1949 .
129. Muncitor. W.: J. Biol. Ţesătură. 236:888. 1961 .
130. Hryniuk, W. M.. ct al.: Mol. Pharmacol. 5:557. 1969 .
131. Zakrzewski. SF şi colab.: Mol. Pharmacol. 2:423. 1969 .
132. Cohen. Sr. Ann. N. Y. Duminică. Şase. 186:292. 1971 .
133. Li. M. C., ct al.: Proc. Soc. Exp. Biol. 97:29. 1958.
134. Bcrtino, JR. el al.: Proc. 5lh Int. Congr. Pharmacol. 3:376, 1973.
135. Semon. JH. şi Grindley, G. B.: Cancer Res. 38:2905. 1978.
136. Howell. SB, colab.: Cancer Res. 38:325. 1978.
137. Grivsky. EM. ct al.: J. Med. Chim. 23:327. 1980.
138. Bertino, JR. ct al.: Biochim. Pharmacol. 28:1983. 1979.
139. Brutar. B. R.: Aec. Chim. Res. 2:129. 1969
140. Hartman. S. C.: Purine şi pirimidine. În Greenberg. D. M. (ed.). Căile metabolice, voi. 4. New York. Presa Academică. 1970. p. eu.
141. Eidinoff. M. L.. şi colab.: Cancer Res. 18:105. 1958.
142. Fuzionarea. SA, şi colab.: J. Am. Soc. 76:2881, 1954.
143. DeWald. HA şi Moore. A. M.: J. Am. Soc. 80:3941.1958.
144. Dion. HW, şi colab.: J. Am. Soc. 78:3075. 1956.
145. Franceză. TC. şi colab.: J. Biol. Chim. 238:2186. 1963.
146. Levenberg. B. şi colab.: J. Biol. Chim. 225:163. 1957.
147. Elion. GB, şi colab.: J. Am. Soc. 74:441. 1952.
147a. Beaman. AG. şi Robbins. R. Cr. J. Am. Soc. 83:4042. 1961.
148. Zimm. S.. cl al.: Biochim. Pharmacol. 33:4089. 1984.
149. Burehenal. J. H. şi colab.: Blood 8:965. 1953.
150. Referinţă la biroul medicilor. al 33-lea cd. Oradell. NJ. Economie medicală . 1979. p. 749.
151. EHon, G. B.. şi Hitchings.G. H.: J. Am. Chim. Sue. 77:1676. 1955.
152. Grindlev. G. B.: Cancer Treat. Apoc. 6:19. 1979.
153. Clarkson. B. D.. Cancer 5:227, 1970.
154. Ikehara. M.. şi Tada. H.: J. Ain. Client. Soc. 85:2344, 1963.
155. Lillieniark. J. şi Juliusson, G.: Cancer Res. 51:5570. 1991.
156. Tallman. M.. ct ul.: Blood 80:2203. 1992
157. Montgomery. JA şi Shurtnacy. AT: Brevet SUA 4.357314 1982.
158. Duschtnsky. R. şi colab.: J. Am. Client. Soc. 79:4559. 1957.
159. Earl. R. A-andlownsend. LB: J. Heterocyclic Chem. 9:1141.1972
160. Referinţă la biroul medicilor. 33. ed. Oradell. NJ. Economie medicală. 1979. p. 749.
161. Floyd. FA, ct al.: Drug hitcll. Clin. Phiinn. 16:665. 1982.
162. Moore. G. E.. ci al.. Cancer Chemothcr. Rep. 5 2:641. 1968
163. Klein. E.,et al.: Topicul 5-flu<rmiracil chimiotherapy for prcmalijiur and maligne epidermal neoplasms, hi Brodsky. Eu şi Kahn. S. B (eds.). Chimioterapia cancerului II. New York. Grime & Stratton. 1972. p. 47. '
164. Hoffer. M.. cl al.: J. Am. Chim. Soc. 81:4112. 1959.
165. Sullivan, R. D.. şi Miller. E.: Cancer Res. 25:1025. 1965.
166. Hunter, JH: Brevet SUA 3.116.282. 31 decembrie 1963.
167. Ross. DD. et al.: Cancer Res. 50:2658. 1974.
168. Wan. S. H.. el al.: Cancer Res. 44:5857. 1984.
169. Greenwald. E. S.: Chimioterapia cancerului. Flushing. NY. Editura Medical Ev amination. 1973.
170. Clarkson. B. D.: Cancer 30:1572. 1972.
171. Arasaki. M.. el al.: Brevet european 602454. 22 iunie 1994.
17. 2. Ishitsuka. IL. el al.: hoc Am. conf. univ. Cancer Res. 3 6:407, 1995
173. Hertel, R. W.. ct al.: Cancer Res. 36407. 1990.
174. Woo. PWK, el al.. J. Hetciwyd. Chim. 11.641. 1974.
175. Malspics. L.. ct al.- Cancer Treat. Symp. 2:7. 1984.
176. Johnston. J. B. şi colab.: Br. J. Hematol. 63:525. 1986.
177. Hignilc. C. E.. ct al.: Cancer Treat. Rep. 62:13. 1978.
178. Goldman. ID: Cancer Treat Rep. 71:549. 1977.
179. Alt. FW. cl al.: J. Biol. Client 253:1357. 1978.
180. Farber. S., şi colab.: N. Engl. J. Med. 238:787. 1948,
181. Hertz. R.: Ann. Intern. Med. 59:931. 1963.
182. Stoller. RG, cl al.: N. Engl. J. .Med. 297 630. 1977.
183. Hatchings, G. H.. şi Elion. G. B.: SUA Paient 3.056.78$. 2 octombrie 1962.
184. Wakeman. SA şi Woodruff. H. B.: Pn»c. Soc. Exp. Biol. Md 45:609. 1940.
185. Rao. K. V.. ct al.: Anlihiol. Chentulhcr. 12:182. 1962.
186. Schmidl-Kaslner. G.. Naturwissenschaften 43:131. 1956.
187. Umezawa. H.: Bleomicina: descoperire, chimie şi acţiune. În I nr? awa. H. (ed.) Bleomicina. Studii fundamentale şi clinice. T4y Gann Monogr. Cancer Res. 1976, p. 3.
188. Brockman. H.: Fonschr. Chim. Org. Naturst. 18:1, I960.
189. Sobcll. H. M.. şi Jain. SC. J. Mol. Biol. 68 21. 1972.
190. Goldberg. lH. şi Friedman. P ArPurcAppl Chem. 28:499. IW
191. Welk R. D.. şi Larson. J. E.: J. Mol. Biol. 49:319. 1970.
192. Chiriaşii. WA: Chimia antibioticelor antitumorale, voi. I. Sr- York, Wiley. 1979.
1. .3. McGovern. JP: Principii farmacologice În Dorr, R. T.. şi Vo Hoff. D. D. (eds.). Manual de chimioterapie pentru cancer. al 2-lea Nanni CT. Appleton & Lmgc, 1994. pp. 15-34.
194. DuBost, N., şi colab.: C. R. Acad. Sui. Paris 257:1813. 1963.
195. Grein. A., el al.: Giorn. Microbiol. 11:109. 1963.
196. DiMarco. A., el al.: Cancer Chemothcr. Rep. 53:33. 1969.
197. Rauscher. F. J.. Jr.: Comunicare specială din partea directorului. Programul N. ional de Cancer. 20 iunie 1975.
198. Gause. G. F.. cl al.. Antibiotiki 18 675, 1973.
199. Brockman . domnule Furtschr. Client. Org. Naturalist. 21:1 196,1
200. Arcninone. PENTRU-. cl al.: Tetrahedron Lett 1968:3349
201. Oki. T. şi colab.: J. Antibiot. 28:830,
202. DiMarco. A.: Daunomicina si antibiotice reluice. În Golilieb. 0 jl Shaw. D. (eds). Antibiotice. I. New York. Springer-Verlag. 196? p. 190-2
203. Lown. JW.ct al.: Biochem. Bmphvs. Res. comun. 76:705. HT»
204. Diplomă de licenţă. N R.. şi Gee. domnul J. Pharmacol. Exp. Acolo. 177:567,19-1
205. Baehur. N. R.. cl :d.: J. Med. Chim. 19:651. 1976.
206. Umezawa. H., colab.: J. Antibioi. 32:1082. 1979.
207. Isreal. M. şi Modest. E: Brevetul SUA 4.035.566, 12 iulie. IW
208. Steinberg. G., el al.: J Urol. 163:761. 21X10
209. Bhuyan. B. K.. şi Diciz. A..- Antimicnib. Agenti Chcmuthcr IW 836. *
)IO. Eckic. E.. ci al.: Tetrahedron Leu. 21:507. 1980.
211. McGovren. J. P. şi colab.: Invest. Medicament nou* 2:359. 1984.
212. Berlin. YA: Nature 218:193. 1968.
bolnav Rao. K. V,. ct al.: Anribiot. Chemothcr. 12:182. 1962.
214 Nayak. R. şi colab.: FEBS Lett. 30:157. 1973.
215. Tifon. GF : Olivomicină, cromomicină. şi mitramicină. InCorco- ran.JW. şi Hahn. E E.(eds.). Antibiotice. III. New York. Editura Springer . 1975. p. 197-202.
216. Desigur. W.. şi Kersten. H.: Biochcm. Z. 341:174. 1965.
IP. Umezawa. H., cl al.: J. AntibioL Ser. A. 19:260. 1966.
21$ Mezawa. H.. şi colab.: J. Antibiot. domnule. A. 19:210. 1966.
219. Ikekawa. T. şi colab.: J. Antibiot. domnule. A. 17:194. 1964.
220 Argoudclis. AA, şi colab.: J. Anlibiot. 24:543. 1971.
221 Takita, T., el al.: J. Anlibiot. 31:1073. 1978.
221 Sugiura, Y.. şi Kikuchi. T: J. Anlibiot. 31:1310. 1978.

221 Tabelul. H. şi colab.: J. Antibiot. 25:4 1972.
224. Îmi pare rău. Y., şi colab.: J. Antibiot. 26:4 1973.
225. Muraoka. Y., şi colab.: J. Antibiot. 29:853. 1976.
226. Wakaki. S.. ct al.: AntibioL Chcmother. 8:288. 1958.
221 DeBoer. C., şi colab.: Antimicrob. Agenţii Annu. 1960:17. 1961.
228. Webb. J. S., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 84:3185. 1962.
229. Ieri. V. N,, şi Szybalski.W.: Science 145:55.1964.
2X1 Tomasz, M.: Chim. Biol. Interacţiuni 13:89. 1976.
IM. Taylor. W. G.. şi Rcmcw, W. A.: J. Med. Chim. 18:307. 1975.
1'2. Patrick. J. B., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 86:1889. 1964.
231 Meguro. S.. ct al.: Invest. New Drugs 2:381. 1984.
2« Bradner. W. T.. ct al.: Cancer Res. 45:6475. 1985.
-Ma. Dezamăgit. F.. ct al.: J. Am. Chim. Soc. 45:8115. 1977.
35 Kinoshita, S., şi colab.: J. Med. Chim. 14:103. 1971.
.'56 Vavra. JJ şi colab.: Antibiotice. An. 1960:230, i960.
37 Herr. R. R . ct al.: J. Am. Chim. Soc. 89:4808, 1967.
IB Hessler. E. J. şi Jahnke. HK: J. Org. Chim. 35:245. 1970.
39 Kennedy. B. J.: Cancer 26:755. 1970.
M Johnston, T. P.. el ul.: J. Med. Chim. 18:104. 1975.
241 Jarjaram. H N.. ct al.: Cancer Chcmother. Rep. Pari I 59:481. 1975.
242 Hanka. 1.. J., cl al.: J. Antibiot. 31.1211. 1978.
211 Chidester. G. G., ct al.: J. Am, Chem, Soc. 103:7629. 1981.
244. Swensen. DH. ct ol.: Proc. A.m. Soc. Cancer Res. 24:238. 1983.
245. U. LH. el nl.: Invest. Droguri noi 9:137. 1991.
146. Remen*. WA şi Iyengar. B. S.: Antibiotice antitumorale. În Foye. WW (cd.). Agenţi chimioterapeutici pentru cancer. Washington. DC. 1995. p. 620,
141 Fujiwara, K,, şi colab.: J. Org. Chem. 56:1688. 1991.
3K Lee, MM. şi colab.: J. Antibiot. 42:1070. 1989.
249 Muller. W. şi Crothers. DM: J. Mol. Biol. 35:251. 1968.
220 Fwbcr.S,: JAMA 198:826. 1966.
?1 Doroshow. J. H., et al.: J. Clin. Investi. 65:128. 1980.
251. Livingston. R. B.. şi Carter. S. K.: Agenţi unici în chimioterapia cancerului. New York. Presa Plenum. 1970.
1 5.1 Arcamonc. E. cl al.; Tetrahedron Lett 1969:1007.
34 . Chabncr. BA, şi colab.: N. Engl. J. Med. 292:1107. 1975.
35 Anamone. F.: Doxorubicină Antibiotice. New York. Presa Academică. H>. 259-264.
156 Berman. E. el al.: Blood 77:1666. 1991.
21? Steinberg. G.. ct ul.: J. Urol. 163:761. 2000.
23 Umezawa. H .et al.: J. Anlibiot. Scr. A., 19:200. 1966.
39. Blum. R. H.. cl al.: Cancer 31:903. 1973.
3d Einhorn. L H.. şi Donohue. J.: Ann. Intern. Med. 87:293. 1977.
>1. Wakaki. S.. el al.: Anlibiot. Chcmmama. 8:288. 1958.
261 Tomas?, M.. ct al.: Proc. Natl. Acad. Sei, U, SA 83:6702. 1986.
IV Brutar. L H.: Dezvoltarea unui program acut intermitent—mi* tomycin C. In Carter. S. K. şi Crooke. S. T. (eds,). Mitomicina C: starea actuală şi evoluţii noi. New York. Presa Academică. 1969. p. 77.
IH Vcldhius. L D.: Lancet 1:1152. 1978.
35 Vavra, JJ, cl al.: Antibiot. Annu. 1959-1960: 2330. i960.
4« Hessler. E J. şi Jahnke. HK: J. Am. Chim. Soc. 35:245. 1970.
Da, Moenel. C. G. el al.: Cancer Chcmother Rep. 55:303. 1971.
ca. Hartwell. L J.: Lloydia 31:71. 1968.
IĂ Kelley. M. G.. şi Hartwell. JL: J. Nall. Cancer Inst. 14:967. 1953.
M Sartorelli, AC. şi Creascy. WA: Ann. Rev. Pharmacol. 9:51. 1969.
„I Lung, B. H.. cl al.: Cancer Res. 45:3106. 1985.
M Svoboda. G.: Lloydia 24:173. 1961.
51 Neuss, N., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 86:1440, 1964.
274. Creasey. WA: Vinca alcaloids şi colchicină. În Sartorelli. AC. şi Johns. DJ (ed.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 38, partea 2. New York, Springer-Verlag. 1975. p. 670-694.
275. Barnett. CJ, cl al.: J. Med. Chim. 21:88. 1978.
276. Bensch. K. G.. şi Malawista. S. E: J. Cell. Biol. 40:95. 1969.
277. Călătorie. L. J. şi colab.: Cancer Chemother. Rep. 52:509. 1968.
278. Krishan. A.: J. Nall. Cancer Inst. 41:581. 1968.
.112. Folkman. J. şi Klagshrun. M.: Ştiinţă 235 442. 19X7.
1. 1.1 Keller. J., cl al.: Cancer Treat. Rep 70:1221. 1986.
.3.34. Warrell. R I'. Jr., ct al.: Cancer 51:19X2. 1983.
2. 15. Boehm. MK el al.: J. Med. Chern. 37:2930. 1994.
33 de picioare. Ciuguli. R.. şi Bollag. W.: Eur. J. Cancer. 27:53. 1991.
337. Epstein. J.: J. Am. Acad. Dcrmalol. 15:772. 19X6.
33X. Agarwalla. VR. ct al. Cancer Res. 60:6033. 2000.
339. Blazer. B. R.. el al.; Blood 73:849. 1989.
340. Dougherty. TJ, cl al.: Terapia cu fotoradiere — progrese clinice şi de medicamente. În Kessel. D.. şi Daugherty. T. J. (cds.). Fotoporfirina Pholoscnli/ation. New York. Presa Plenum. 19X3.
341. Laboratoarele Bristol: Platino! Monografia produsului: Syracuse. NY 342. Reed. F. E.
279. Wani. MC, cl al.: J. Am. Chim. Soc. 93:2325. 1971.
280. Schiff. P. B. şi Horwitz, S. B.: Proc. Natl. Aead. Sei. U. SA 77: 1651. 1980.
281. Burris. H.. ct al.: Proe. A.m. Soc. Clin. Oncol. 12:335. 1992.
282. Taylor. E. W ,. J. Cell. Biol. 25:145. 1965.
283. Sawada. S.. ct al.: Chim. Farmacia. Taur. 39:1446. 1991.
284. Perete. M.. et al.: J. Am. Chim. Soc. 88:3888. 1966.
285. Kingsbury. WD. şi colab.: Proc. A.m. Soc. Cancer Res. 30:622. 1989.
286. Cassady. JM şi Duros. JD: Agenţi Anlieance bazaţi pe modele de produse naturale. New York. Presa Academică. 1980.
287. Crcavcn. P. J. şi Allen. L. M.: Clin. Pharmacol. Thcr. 18:221. 1975.
288. Ross. W., colab.: Cancer Res. 44:5857. 1984.
289. Kellcr-Juslcn. C.. el al.: J. Med. Chim. 14:936. 1971.
290. Dorr. R. T. şi Von Hoff. D. D.: Manual de chimioterapie pentru cancer. al 2-lea cd. Norwalk. CT, Appleton & Lange. 1994. p. 883.
291. Pui.C. H..« al.: N. Engl. J. Med. 321:2682. 1991.
292. OweHen. RJ, colab.: Cancer Res. 35:975. 1977,
293. Noble, R. L.. şi Beir. C. T.: Observaţii experimentale privind modul de acţiune al alcaloizilor Vinca. In Shcddcti. W. L H. (cd.). Alcaloizii Vinca în chimioterapia bolilor maligne. Al* burcham. Anglia, John Shcrrat şi Fiii. 1986. p. 4.
294. DeVita. V. T., şi colab.: Cancer 30:1495. 1972.
295. Maro. T.. el al.: J. Clin. Oncol. 9:1261. 1991.
296. Weiss. R. B . cl al.: J. Clin. Oncol. 8:1263. 1990.
297. Denis. J.: J. Org. Chim. 56:1957. 1990.
298. Piccart. M.: Anti-Cancer Drags 6:7. 1995.
299. Rosenberg. B., şi colab.: Nature 205:698. 1965.
300. Rosenberg. B. şi colab.: J. Bacterial. 93:716, 1967.
301. Rosenberg. B.. ct al.: Nature 222:385, 1969.
302. Vânt puternic. G. R.: Compuşi de platină. În Sartorelli. AC. und Johns. DJ (ed.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 38. pari 2. New York. Springer-Verlag. 1975. p. 829-838.
303. Rozcncwcig. M.. cl al.: Cisplatin. În Pinedo. H. M. (cd.). Chimiocrapia cancerului Amsterdam. Extras Medica. 1979. p. 107.
304. Kennedy. P., el al.: Am. Soc. Clin. Oncol. Annu. Faceţi cunoştinţă cu... Atlanta. GA. 17-19 mai. 1986: Abstr. 533.
305. Malhe. G. şi colab.: Biomed. Pharmacothcr. 43:237, 1989.
306. Gibonii. GR, şi colab.: Cancer Rcs. 49:1402. 1989.
307. Stearns, B., şi colab.: J. Med. Chim. 6:201. 1963.
308. Krukoff. IH, şi colab.: Cancer Rcs. 28:1559. 1968.
309. BMW, NC. cl al.: Biochim. Biophys. Rcs. comun. 30:522.1968.
310. Brockman. RW. ct al.: Cancer Rcs. 30:2358. 1970.
311. Hewlett, JS: Proc. A.m. conf. univ. Cancer Rcs. 13:119.1972.
312. Kidd. JG: J. Exp. Med. 98:565. 1953.
313. McCoy. TA, şi colab.: Cancer Res. 19:591. 1959.
314. Mashburn. LT şi Wriston. JC. Jr.: Arh. Biochim. Biophys. 105:450. 1964.
315. Wrislon. JC. Jr.: Enzymes 4:101. 1971.
316. Hrushesky. WJ, şi colab.: Med. Pediatr. Oncol. 2:441. 1976.
317. Broome. JD. şi Schwanz, JH: Biochim. Biophys. Acta 138:637. 1967.
318. Manctta. A., ci al.: Gynecol. Oncol. 36:93. 1990.
.319. Ames. MM. ct al.: Cancer Res. 43:500. 1983.
320. Tipograf. î.Hr. et ul.: J. Biol. Chim. 238:401. 1963.
321. Mihieh. E.: Pharmacologist 5:270. 1963.
322. De la Hoff. DD. ct al..* Noi medicamente anticancerigene . În Pinedo. HM (cd.). CancerChimioterapia. Amsterdam. Extras medical. 1979. p. 126-166.
323. Wilson. WR: Chim. NZ 37:148.1973.
324. Alwdl. G. J,, el ul.: J. Med. Chim. 15:611. 1972.
325. Murdock. KC,. şi colab.: J. Med. Chim. 22:1024. 1979.
326. Crcspi. MD. si altele: Biochim. Biophys. RCS. comun. 136:521. 1986.
327. Showalter. HD. şi colab.: J. Med. Chim. 30:121. 1987.
328. Präji. DW. ct ni.: Biochcm. Pharmacol. 34:3499. 1985.
329. Myers. EXISTĂ. cl al.: Proc. Am, Soc. Clin. Oncologie 9:133, 1990.
330. Larsen, AK, el al.: Proc. A.m. conf. univ. Cancer Res. 32:338. 1991.
331. McClellan. CA, el al.: Proc. A.m. conf. univ. Cancer Res. 33:273.1992.

el al.: Proc. Nul. Acad. Set. U. SA 84:5024. 1987.
343. Einhorn. LH. şi Donohue. J.: Ann. Intern. Med. 87:293. 1977.
344. Einhorn. LH: Combinaţie cltcnunhcrapy wnlicis-diamincdichlwo- plalină, vinblastină şi bleomicina în cancerul testicular diseminat . În Carter. S. K. cl al. (eds.l. Bleomycins: Current Status and New Developments. New York. Academic Press. 1978.
345. Harrison. R. C.. el al.: Inurg. Chern. Acta 46*.LI5. 19X0.
34 de picioare. Dorr. R. T.. şi Von Hoff. DD: Manual de chimioterapie pentru cancer. al 2-lea cd. Norwalk. CT. Appleton & lamge. 1994. p. 260.
347 Hantzsch. A.: Ann. 299:99. 1898.
34X. Doehowcr. RC: În Chabncr. B. (cd J Principiile farmacologice ale tratamentului cancerului. Philadelphia. WB Saunders. 19X2. pp. 269-275.
349. Jackson. R. C.. cl al.. Fed. Proc. 28:601. 1969.

350. Haskell. C. M.. el al.: N. Engl. Med. 281:1028. 1969.
351. Capizzi. R. I... cl al.: Ann. Intern. Med. 24:893. 1971.
352. Murdock. KC. şi colab .; J. Med. Chern. 22:1024. 1979.
353. Alberts. DS, şi colab.: Cancer Res. 45:1879. 19X5.
354. Crcspi. M. M.. ct al.: Biochent Biophys. Res. comun. 136:521. 1986.
355 Arlin. Z.. şi colab.: Proc. A.m. Soc. Clin. Oncol. 10:223. 1991.
356 Kelsen. D. P.. el al.: Cancer 46:2009. 1980.
357 Ri/.vi. NA: Clin. Cancer Res. 5:1658. 1999.
358. McCall. S. R.. cl al.: Blood 73:588. 1989.
359. Arnuout. M. A., cl al.: J. Clin. Investi. 7 597. 19X6.
360. Gorski. J., cl al.: J. Cell. Comp. Physiol. 66:91. 1965.
1. 61. Jensen. EV. şi Jacobson. H. I.: Recent Prog. Normă. Res. 18: 387,1962.
362. Bnichovsky. N.. şi Wilson. J. D.: J. Biol. Chern. 243:2012. 1968.
363. Sherman, RR, cl al.: J. Biol. Chern. 245:6085. 1970.
364. Wira. C. şi Munck. A.: J. Biol. Chein. 245:3436. 1970.
365. Schin/inger. O.' 18 Kongr. Beilage Ccntraiblatl Chir. 29:5. 1X89.
366. Dao, T. I..: Câteva gânduri actuale despre adrenalectomie. În Seguloff. A., ct al. (eds.l. Current Concepts of Breast Cancer. Baltimore. Wil liams & Wilkins. 1967. pp. 189-199.
367. Kennedy. BJ Cancer 18:1551. 1965.
368. Pearson. O. H.. el al.: Estrogeni şi prolaclin în cancerul mamar. În Dao, Tl.. (cd.). Ţesuturi ţintă de estrogen şi neoplazie. Chicago. University of Chicago Press. 1972. p. 287-305.
369. Heel, RC. el al.: Droguri 16:1. 1978.
370. Beckett. V. !... şi Brennan. M. J.' Surg. GvnccoL Ohslet. 109:235, 1959.
371. Dao.T I..: Farmacologia şi utilitatea clinică a hormonilor în neoplasmele legate de hormoni. În Sartorelli. AC. şi Johns. DJ (eds.l. Hund- txx>k of Experimental Pharmacology, vol. .38. pan 2. New York. Springer-Verlag. 1975, p. 172.
372. Tew. K. D. şi Stearns. M. E.: Pharmacol. Thcr. 43:299. 1989.
373. Nilsson. T.. şi Jonnson. G.: Cancer Chemolher. Rep. 59:229. 1975.
374. . Raynaud. J.-P.: Prostata 5:299. 19X4.
375. Blană. BJA: Honn Res. 32:69. 1989.
376. . Bloom, HJG: Br J. Cancer 25:250, 1971.
377. . Kelley, R„ und Baker. W.: Clinical observations on the effect of pro- gestenme in the treatment of metastatic endometrial carcinom. În Pinkus, G., und Vollmer. EP (eds.l. Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer. New York. Academic Press. 1960, pp. 43.427-44.
378. Doughny. T. I-', şi În timp ce. A.: Am. J. Anal. 77:81. 1965.
379. . Hetlntanit. eu-'. R.. şi Kendall. EC: Endocrinology 34:416. 1944.
380. Dao. T. L.: A treia Conferinţă Naţională de Cancer. Philadel phia. JB Lippincott. 1957. p. 292-296.
381. Cerb. M. M.. şi Straw. JA. Steroizi 17:559. 1971.
382. . Bcrgcnstul, 1). M.. el al.: Ann. Intern. Med. 53:672. l960.
38. 3. timid. DH şi colab.; J. Med. Chern. 19:423. 1976.
384. Dutta. A. S.. şi colab.: J. Med. Chern. 21:1018. 1978.
385. Pluurdc. P. V.. et al.: Breast Cancer Res. Trata. 30:10.3. 1994.
386. Guidrci. D.. ct ul.: J. Steroid Biochent. 30:391. 1998.
387. Bhatreugar. CA. cl al. J. Steroizi Biochcm. Mol. bio! 37:1011. 1990.
388. Haller, Il. L.. ct al.: J. Am. Chcm. Soc. 67:1600. 1945.
389. Cueto. C.. şi Brown. JHV: Endocrinologie 62:326. 1958.
390. Rtngold. SALE. Baterie. L. Halpern. O.. si Necoccha. E.: J. Am Chern. Soc. 81:427. 1959.
391. Fried, J.. Thomas. RW. şi Elingsberg, A.: J. Am. Client. Soc 7' 5764. 1953.
392. Ringold. EL. Ruelas. JP. Baircs. E.. şi Djerassi. C.: J. Am Chcm. Soc. 81:3712. 1959.
393. Imperial Chemical Industries: Belg. Patent (137.389. Mur 13. IW 394. Bedford. GR. and Richardson. DN: Nature 212:7 33. 1966. 395. Adam. HK. cl al.: Proc. Ain. Assoc. Cancer Res. 20:47. 1979.
396. Iordania. VC. şi Jaspan. T.: J. Endocrinol. 68:453. 1976.
397. Kangas. L.: Prog. Cancer Res. Apoi 35:374. 1988.
398. Brutar. JW. şi colab.: J. Med. Chcm. 10:93. 1967.
399. Neri. R.. el al.: Endocrinology 91:427. 1972.
400. Tucker. H.. cl al.: J. Med. Chcm. 31:954. 1988.
401. Blacklcdge. G.. el al.: Anti-Cancer Drugs 7:27. I<>96.
402. Nicukscu-Duvas. 1.. şi colab.: J. Med. Chcm. 10:172. 1967.
403. Forshcll. GP. cl al.: Invest. Urol. 14:128. 1976.
4(M. Parmer. H.. ct al.: Lined 2:1201. 1988.
405. Allen. JM. ct al.: Br. Med. J. 286:1607. 1983.
406. Edwards. PN. şi Lange. MS: Brevet SUA 4.935.437, Jurte IV 1990.
407. Plourde. PV. ct al.: Breast Cancer Res. Trata. 30:103, 1994
408. Arcaş. RM. el al.: brevetul US 4.937. 250. 26 iunie. 1990.
409. Buzdcr. A.: Medicamente anti-cancer I 1:609. 2000.
410. Yarden. Y. şi Ullrich. A.: Ann. Rev. Biochcm 57:443. IW
411 Dobrusin, EM şi Fry. DW-Annu. Rep. Med. Chcm. 27:169. 1992.
412. Levitzki. A. şi Gazil. O.; Science 267:1782. 1995.
413. Buehdingcr. E.elal.. Proc. Nall. Acad. Şase. SUA 91:2334.1991
414. Şoarece de bibliotecă. E.. el al.: Cancer Res. 56:100. 1996.
415. Bolton. GL. et a1.: Anul. Rep. Med. Chetn.: 29:165. 1994.
416. Marciano. D.. cl al.: J. Med. Chcm.. 38:1267. 1995.
417. Perez Sala. D. şi colab.: Prue. Nall. Acad. Şase. SUA 88:304.1. |9>l
418. James. GL. şi colab.: Science 260:1937. 1993
419. Zimmerman. J.: Brevetul SUA 5.521.184. Muy 28. 1996.
420. Monon, D.: Raport către Asociaţia Americană pentru Advocacy of Science. San Francisco, februarie. 1974.
4 21. O'Brien. PH: JSC Med. conf. univ. 68:466. 1972.
422. Noapte bună. JE. Jr. şi Morton. DL Ann. Apoc. Med 29:2. 5 1 1978.
42 3. Sunders. HJ: Chcm. ing. Ştiri. Dee. 23. 1974. p. 74.
424. Hadden. JW. el a].: Cell. Imunol. 20:98. 1985.
425. Farrar. JJ, et a].: Annu. Rep Med. Chcm. 19:191, 1984.
426. Fapte şi comparaţii. Si. Louis, Fapte şi comparaţii. lH[683b.
427. Don. RT şi Von Hoff. DD: Chimioterapia cancerului HaixlW al 2-lea cd. Norwalk. Cl .. Appleton & Lange. 1994. p. 564-582..
428. Bernard. O.. el al.: Proc. Nall. Acad. Sei USA 84:2125. K 429. Maxumdar. A. şi Rosenberg. SA: J. Exp Med. 159:495.19S-430. Hanck, J.: Clin. Cancer Res. 5:281. 1999.
431. Potter, M.: Curr. Opinează. Oncol. Endocr. Metab. Invest Drags I:^ 1999.
432. Badalantenl. RA, el al.: J. Clin. Oncol. 5-441, 1987.
433. 3. Köhler. G.. şi Milstein, C.: Nature 256:485. 1975.
434. Nisnoff. A.: J. Immunol. 147:2429. 1991.
435. LoBuglio. AF. el al.: Proc. Natl. Acad. Sei. SUA 86.4220.19!"
436. Furtună. PR. ct al.: Biotehnologie 9 266;
437. Hale. G.. şi colab.: Lancet 2:1394. 1988.
438. Împrumut. 1..: Ann. Rep. Med. Client. 29:317,
1.39. Carter. P.. ct al.: Breast Dis. 11:103,
440. Rodwell. JD şi MeKeam. TJ. Biotehnologie 3:889. 1985
441. . . . . Chua. MM. el al.: Biochim. Biophys. Accla XOO:291. 1984
442 Pastan, I. şi Fiilzgcruld. D.: Science 254:1173. 1991.
2. .3. Centru. PD: FASEB J. 4:188. 1990.
444. Callcll. I... şi colab.: Chemistry 1989:51. 1989.
445. Columb. P.. şi colab.: Blood 97:101;
446. Foran. JM. cl ul.: J. Clin. Oncol. 18:3 2000
44 7. Kunslman. M.. cl al.: brevet US 5.714.586. 3 februarie 1998.
448. Radich. J. şi Sievers. E.: Oncologie 14:125.2000.
449. Syed. IB. şi Hosain, F.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 22:150 IfT

450. Arunca o privire. I). R.. şi Hudson. D.: Br. Brevet. 1.230.12).
»51 Gocckler. W. R- Nud. Med. Biol. 13:479. 1986.
4«. Nolte. D.. el al.: Disch. Med. Woehcnschr. 108:1190. 1978.
453. Schramm. CH: J. Am. Chetn. Soc. 77:6231. 1955.
»54. Brock. N.. cl al : Fur. J. Cancer Clin. Oncol. 18:1377. 1982.
4V. Piper. JA, el al.: J. Med. Chim. 12:236. 1969.
456. Milter. W. D.: brevet US 4.764.614. 16 august 1988.
457. Mignalti. Eu*. şi Rifkin. D. B.: Physiol. Apoc. 73:1. 1993.
45K. Henkin. J.: Ann. Rep. Med. Chim. 28:151. 1993.
459. Redwood. SM. şi colab.: Cancer 69:1212. 1992.
M Nakajima. .M.. şi colab.: J. Biol. Chim. 266(I5):966l, 1991.
461 Eisenstein. R.: Pharmacol. Apoi 49:1. 1991.
462 Moise. M. A., ct al.: Science 248:1408. 1990.
163 Sakumoto. N., ct al.: Cancer Rcs. 51:903. 1991.
4M Matone. TE. şi colab.: Science 247:77. 1990.
465 Folkman. J., ct al.: Science 243:1490. 1989.
»66 Wilks. J. W.. şi colab.: Proc. A.m. Conf. Cancer Rcs. 31:60. 1990.
46? Mitchell. MA şi Wilks. J. W: Ann. Rep. Med. Chim. 27:139. 1992.
M Ingber. D.. el al.: Nature 348:555. 1990.
W) Ramanathan. M., ci al.: Antisens Res. Det. 3:3, 1993.
<70. Kiely. JS. Annu. Rep. Med. Chim. 29:297, 1994.
bolnav. Ixsnikowski. Z. J.: Biorg. Chim. 21:127. 1993.
li'. Vamta, R. S.: Syn. Leu. 199,3:621. 1993.
4'3. Frachter. B. C, ct al.: Tetrahedron Lett. 34:1003. 1993.
174. Ranusamy. K. S.. el al : Tetrahedron Ixtl.: 35.215. 1994.
475. Ratajczak. M. Z.. ct al.: Proc. Natl. Acad. Sei. U. SA 89:11823, 1992.
la pupa. Lingner. I„ ct al.: Science 276:561. 1977.
H. Hamilton, SE, şi colab.: Biochemistry 36:11873. 1977.
;'$. Timonerie. RT, ct al.: J. Am. Chim. Soc. 120:3621. 1998.
09 Perry. P. J., et «l.: J. Med. Chim. 41:4873. 1998.
480. International Human Genome Sequencing Consortium: Nature 409: 860. 21X11.
481. Venter. JC. el al.: Science 291:1304, 2001.
482. Marx. J.: Science 289:1670. 2000
483. MacBcath. CL. und Schreiber. S.: Science 289:1760. 2 (XXI.

LECTURĂ SELECTATĂ

Dorr. R. T. şi Von Hoff, I), I).: Cancer Chemotherapy Handbook. Nor walk, CT, Appleton & Lange, 1994.
Foye. W. O. (cd.): Cancer Chemotherapeutic Agents Washington, DC", American Chemical Society. 1995.
Hall, T. C. (cd.): Predicţia răspunsului lo Cancer Chemotherapy. New York. Alan R. Liss. 1988.
Hickman. JA şi Tritton. T. R.: Chimioterapia cancerului. Oxford, Black-well Scientific Publications. 1993.
Keppler. B. K. (cd.): Complexe metalice în chimioterapia cancerului. New York. Weinheim, 1993.
Oldham. R. K. condus.): Principles of Cancer Biotherapv. New York, Ruvcn Press. 1987.
Pinedo, H. M. şi Giaccone, G. (eds.): Drug Resistance in the Treatment of Cnnccr. Cambridge. Regatul Unit. Cambridge University Press. 1998.
Powis. G.. şi Hocker, M. (eds): The Toxicity ol Anticanccr Drugs New York. Presa Pcrgumon. 1991.
Schifsky, RL, Milano, GA şi Ratain. M. J. (eds.): Principles ol Anti* neoplastic Drug Development and Pharmacology. New York, Marcel Dekker, 1996.
Teicher. BA fed.): Cancer Chcmoihcrupeutics. Totowa. N. J.. Humana Press. 1997.
Wright. G. L.. Jr.: Anticorpi monoclonali şi cancer. New York. Marcel Dekker. 1984.

CHAPTER 13

Agenți pentru imagistica de diagnostic

TIM B. HUNTER, T. KENT WALSH ȘI JACK N. HALL

Imagistica de diagnosticare cuprinde un grup de tehnici utilizate în diagnosticul și tratamentul bolii. Aceste tehnici folosesc adesea agcnL-uri chimice pentru a îmbunătăți informațiile furnizate în imagini. Acest capitol este o discuție despre farmacologia, chimia și fizica acelor agenți utilizați în imagistica medicală.

Tehnicile imagistice medicale prezintă adesea mai puțin risc pentru - pacienți decât vizualizarea chirurgicală directă. De asemenea, adesea oferă informații sau metode de tratament care pur și simplu nu sunt disponibile prin alte mijloace. Ceea ce au în comun aceste tehnici este că informația este adesea (dar nu întotdeauna) afișată ca imagine pentru interpretare de către un medic instruit să evalueze semnificația imaginii în contextul fiziopatologiei. De asemenea, toate tehnicile folosesc fenomene fizice (radiații electromagnetice, unde ultrasonice) care pot trece prin țesut pentru a transmite informațiile interne necesare pentru a crea o imagine. Din acel moment, tehnicile de imagistică medială diferă în ceea ce privește mijloacele fizice, metodele și informațiile pe care le pot furniza.

Imagistica medicală a început odată cu descoperirea de către Roentgen a razelor X în 1895 și de atunci a fost domeniul radiologiei diagnostice . În primele zile, specialitatea de radiologie folosea raze X pentru a produce imagini ale toracelui și scheletului. În prezent, radiologia de diagnostic folosește radiații ionizante (raze X), tehnici de imagistică prin rezonanță magnetică (RMN), radionuclizi (medicină nucleară) și unde sonore de înaltă frecvență (ultrasunete) pentru a produce imagini de diagnostic ale corpului. Astăzi, radiologii și alți medici folosesc, de asemenea, tehnici de diagnostic imagistic pentru a se ghida în procedurile de intervenție, cum ar fi biopsia de organ sau drenajul abcesului.

INTRODUCERE ÎN RADIAȚII

Radiația este propagarea energiei prin spațiu sau materie . În reacțiile chimice sunt afectați doar electronii de valență ai unui atom, iar nucleul rămâne neschimbat. Reacțiile nu clare pot rezulta din bombardarea unui nucleu stabil cu panicule de înaltă energie sau din descompunerea unui nucleu instabil. Nucleele atomilor sunt de două feluri: stabile și radioactive. Nucleele radioactive au mai multă energie internă decât nucleele cu un aranjament stabil de protoni și neutroni. Ele obțin stabilitate prin emiterea de energie sub formă de radiații paniculate și electromagnetice.

Radiația ionizantă este radiația care atunci când interacționează cu materia poate provoca modificări în structura atomică sau nucleară a materiei. Primul tip de radiație ionizantă este paniculat, care include alfa (a), beta *(fl~),* pozitronul *(p* $^{+}$ *).* proton (p). și neutroni (n) panicule. Radiația este energie sub formă de energie cinetică și la scară atomică se măsoară de obicei în electron volți (eV). Prin definiție, un *electron volt* este

energia necesară pentru a accelera un electron printr -o diferență puternică de 1 volți. Al doilea tip de radiație ionizantă se numește *radiație electromagnetică.* Radiația electromagnetică este o perturbare electrică și magnetică care se propagă prin spațiu cu viteza luminii. Acest tip de radiație nu are masă și nu este afectat nici de un câmp electric, nici de un câmp magnetic, deoarece nu are sarcină. Aceste proprietăți sunt împărtășite de undele radio (10" la lO" ^{6} eV), microunde" (10~ ^{6} la 10"* eV), infraroșu (10 - la I eV), lumina vizibilă la 2 eV), ultraviolete (2 până la 100 eV) sau razele X și (razele yi (100 până la 10 $^{\cdots}$ eV). energia lor Energia radiației electromagnetice poate fi calculată în electroni volți din următoarea ecuație:

$$E = h\nu = \frac{c}{\lambda}$$

unde *h* este constanta lui Planck (4,13 X 10^{-15} eV-scc). rd frecvența (hertz), *c* este viteza luminii (cm/sec) și A este lungimea de undă (cm). Diferența dintre razele X și razele y se bazează pe locul în care își au originea; razele X vin în afara nucleului, în timp ce razele X își au originea într-un nucleu și razele X. razele y pot prezenta anumite proprietăți, așa că uneori sunt numite *fotoni.*

Aplicarea unei tensiuni foarte înalte (20.000 până la 150.000 vol) la un tub vid de sticlă care conține un catod și un anod rotativ produce raze X utilizate în radiologie de diagnostic (Fig. 13 I). Catodul este un filament care este încălzit la o temperatură foarte ascunsă, care oferă o sursă copioasă de electroni (cărcătura pozitivă a electronilor). electronii accelerați lovesc anodul (numit *țintă),* se produc raze X. Distribuția razelor X este un spectru continuu, iar razele X cu energie scăzută, care nu vor călători prin corp către pelicula r-rj, sunt absorbite de un filtru (aluminiu). O modificare nepreținută a sistemului de raze X este fluoroscopia. Această modalitate - permite vizualizarea organelor în mișcare, poziționarea pacientului pentru expuneri spot de film, insuflarea mediului de contrast în cavitățile goale și, cel mai important, introducerea cateterelor nr. arterelor. Figura 13-2 prezintă o schemă a unui fluoroscop; sistem.

Cu radiografia convențională și cu scanarea ►mografie computerizată (CT) (denumită uneori tomoptfia axială computerizată (CAT]), organele și țesuturile sunt vizibile: în funcție de cât de bine atenuează razele X. Atenuarea razelor X de către țesuturi este un proces complex care depinde de mulți factori, inclusiv de energia medie a razelor X și a țesuturilor osoase. densitate „ aproximativ 1,16 g/cm\ care explică capacitatea sa de a ahvc cea mai mare parte a radiațiilor pe care le întâlnește scanarea CT (Fig. If 3) folosește energii de raze X obișnuite pentru imagistică, dar folosește conipl:i.

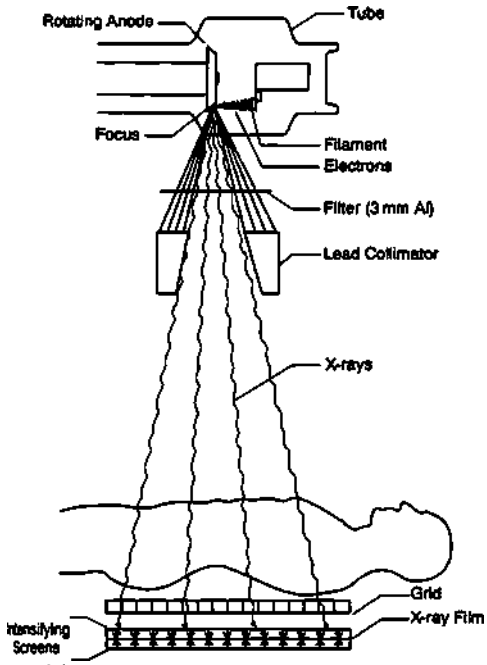


Figura 13-1 ■ Schema schematică a unui tub cu raze X care produce nayuri care trec prin pacient și expun filmul fotografic. Filmul fotografic nu va opri razele X. » un ecran de plastic acoperit cu particule fluorescente care sunt activate de razele X emite lumină pentru a expune filmul într-o casetă de film etanșă la Igtit. Pe măsură ce razele X trec prin corp, unele dintre ele sunt împrăștiate, astfel încât un dispozitiv cu grilă mobilă compus din benzi alternative de plumb și plastic scade razele X împrăștiate care degradează imaginea.

reconstrucții matematice pentru a produce imagini ale corpului mai degrabă planuri axiale și alte planuri. În acest proces, poate crește vizibilitatea micilor diferențe în densitățile radiografice dintre **țesuturi într-o măsură mult mai mare decât poate filmul radiografic obișnuit.**

Radionuclizii care trec prin procese de transformare, *dezintegrare radioactivă,* implică în cele mai multe cazuri transmutarea unui **element în altul. Un nucleu poate suferi mai multe dezintegrari înainte de a ajunge la o configurație stabilă. O particulă nudă, fie un proton, fie un neutron, se numește *nucleon.* O specie de atom cu un număr specificat de neutroni și (rotoni în nucleul său se numesc *nuclid.* Nuclizii cu numărul rame de protoni și un număr diferit de neutroni st numiți *izotopi.* Nuclizii cu aceeași masă atomică se numesc *izobari.* Nuclizii cu același număr de protoni mdatomică, dar la două niveluri de energie se numesc *izomeri.***

Nucleul are niveluri de energie analoge cu învelișurile de electroni orbitali, dar la o energie mai mare. Nivelul inferior de energie I, numit *stare de bază (g),* iar cel mai înalt nivel de energie „numit *stare metastabilă (m).* Nuclizii sunt toate speciile de elemente, dintre care există aproximativ 265 de nuclizi stabili, radionuclizi IM care se găsesc în mod natural și peste 2.500 de radionuclizi produși irtificial. În conformitate cu o rec-

recomandarea Uniunii Internaționale de Chimie Pură și Aplicată, pentru identificarea unui nuclid trebuie utilizată următoarea notație:

Un $_{XK}$ la! Exemplu: „^1™

unde X este simbolul elementului chimic căruia îi aparține nuclidul. A reprezintă masa atomică (numărul de neutroni plus numărul de protoni), iar Z reprezintă numărul atomic (numărul de protoni). Partea dreaptă a elementului este rezervată pentru starea de oxidare, iar N reprezintă numărul de neutroni. Pentru majoritatea aplicațiilor medicale, este suficient să indicați simbolul chimic al elementului și numărul de masă (adică "'I. I-I31. sau iod-131).

Radionuclidul de la începutul secvenței de dezintegrare este denumit *părinte,* iar radionuclidul produs de dezintegrare este denumit *fiică,* care poate fi stabilă sau radioactivă. Există cinci tipuri de dezintegrare radioactivă, distinse în funcție de natura evenimentului de radiație primară. Un nucleu radioactiv se poate descompune prin mai multe metode. Metoda dominantă la un moment dat depinde de factori precum dimensiunea nucleului și echilibrul de protoni și neutroni. Tipurile de dezintegrare - descrise mai jos sunt în ordinea cât de frecvent sunt utilizate în practica curentă de diagnosticare a medicinei nucleare:

1. **Tranziție izomeră (IT). Tranziția izomeră este un proces de dezintegrare care nu implică nici emisia, nici captarea unei particule. Nucleul se schimbă pur și simplu de la un nivel de energie mai mare la unul mai scăzut prin emiterea de raze y. Prin urmare, atât numărul de masă, cât și atomul**

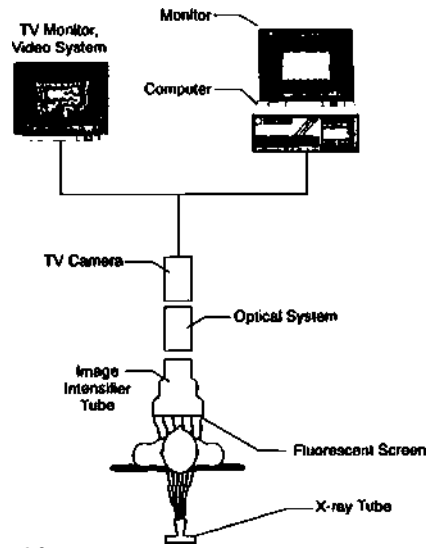
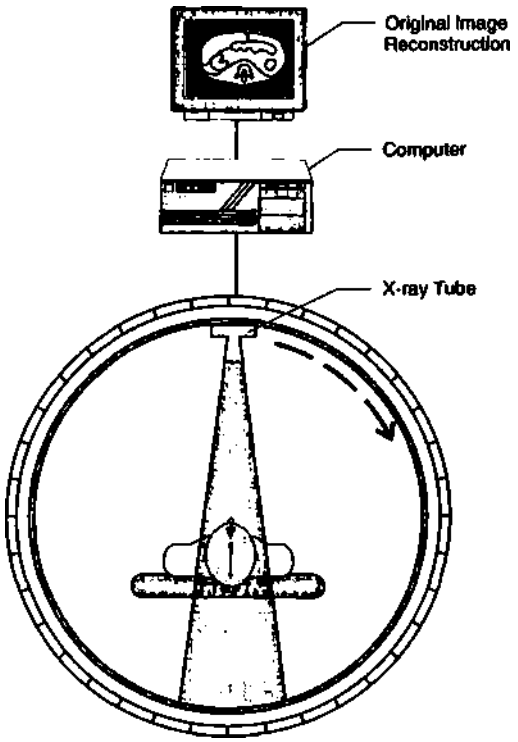


Figura 13-2 ■ Schema schematică a unei unităţi fluoroscopice cu tubul de raze X situat în spatele pacientului şi un sistem de intensificare a imaginii cu ecran fluorescent poziţionat pe partea opusă. Amplificarea imaginii slab fluorescente de către intensificatorul de imagine crește nivelul de luminozitate și contrastul. Imaginile fluoroscopice în timp real pot fi afișate pe o cameră de televiziune pentru vizionare convenabilă în timpul examinării și stocate pe casetă video, disc video sau computer pentru vizionare ulterioară fără distorsiuni sau distrugere a imaginilor.



Detectoare de radiații

Figura 13-3 ■ Diagrama schematică a unui sistem computerizat axial la mografie (CAT) care produce imagini subțiri în secțiune transversală ale corpului. Un tub cu raze X se rotește în jurul pacientului, iar razele X transmise sunt detectate de un cerc de detectoare de radiații în mișcare. Absorbțiile de raze X de către țesuturi de diferite densități sunt atribuite valori numerice (numerele CT). Calculatorul folosește algoritmi complecși pentru a reconstrui o imagine anatomică în secțiune transversală pe un monitor de televizor.

numărul rămâne neschimbat. Nucleul fiică este același clement chimic ca și nucleul original. Se spune că nucleul original înainte de tranziție este într-un metaslabil (m) învechit.

Exemplu: '"(iTc—KTc + raze y

2. **Dezintegrarea prin captură de electroni (EC). Nucleul captează un electron din norul de electroni al atomului (în principal (învelișul K), iar un proton devine neutron.**

Exemplu: *'ill* ^—*'V-Te + d? pa^t* y-ray

3. **Emisia de pozitroni *tp* $^{+}$). Nucleul emite un electron pozitiv atunci când un proton se transformă într-un neutron. O rază y poate însoți sau nu emisia de pozitron. Un pozitron (particulă de antimaterie) emis din nucleu își pierde energia cinetică, totuși, prin interacțiunea cu atomii din jur. În cele din urmă, combină cu un electron liber de la unul dintre atomii din jur într-o interacțiune în care masele de rest ale ambelor particule sunt date ca 2 raze y de 0,511 MeV emise la 180° una față de alta. Teoria relativității a lui Einstein afirmă că masa și energia sunt echivalente și este reprezentată de următoarea ecuație:**

$$E = eu\sim$$

unde în uşurința unui electron. *E* reprezintă energia echivale»: la masă *(in* = 9,109 x 10" kg) în repaus, iar *c* este viteza luminii (3 x 10" m/sec). Folosind unitățile adecvate, se poate observa că masa unui electron este echivalentă cu 0,511 MeV. Aceasta se numește *radiație de anihilare.* Este utilizat într-o tehnică de imagine specializată numită *tomografie cu emisie de pozitroni* (PET).

Exemplu: 'jF-'iO + y-ray

***fl' T e —1* raze y (0,511 MeV)**

4. **Emisia de particule beta (/T). Nucleul emite un electron negativ - atunci când un neutron se transformă într-un proton. O rază y poate însoți sau nu emisia unei panicule fl.**

Exemplu: '(Ji— '«Xe + *fT* + y-ray

5. **Emisia de particule alfa (a). Nucleul emite o paniculă care constă dintr-un nucleu de heliu fără electroni, dacă emisia paniculei lasă nucleul într-o stare de energie excitată, energia în exces este eliberată sub forma unei raze y**

Exemplu: ^«Ra— ^{I} i;Rn + (He + raza y

CARACTERISTICI ALE DECADEI

este imposibil de prezis când un atom individual de: radionuclid se va descompune. În termeni cantitativi, totuși, această transformare are loc la o viteză care este caracteristică unui radionuclid specific și este exprimată ca viață fizică a acestuia. Acesta este timpul în care jumătate din amorțelul inițial de atomi se descompune. Aciiviia radionuclizilor poate fi presată în trei moduri: *fa)* în curii (Ci), milicurii (mCt. sau microcurii (gCi): *fb) în dezintegrari pe secundă (dps! și (e) în becquereli (Bq: I Bq = 1 dps* $^{)}$. dps. Acest nttnther a fost ales pentru un tason istoric - acesta este numărul de dezintegrari pe secundă în l g de radiu.

1 milicurie (mCi) = 37 megaquerel (MBq)

Ecuația de bază pentru dezintegrarea radioactivă este exprimată t în termeni de atomi:

$$N, = N_{,,} e^{'"}$$

***N,* (numărul de atomi la momentul *t)* și *No* (numărul de» la momentul 0) pot fi înlocuite, totuși, cu activități:**

$$4, = d_{,,} e''$$

unde A $_{(}$, este activitatea inițială în Ci. mCi, sau gCi.V activitatea la momentul *I.* A este constanta de dezintegrare (= 0,693ft - timpul de înjumătățire fizică) și *e* ^{1}* este factorul de dezintegrare.

O probă de „iodură de I-sodiu a avut o activitate de 200 *pH pe* 14 mai la ora 12 CST Care este activitatea pe 15 mai? PM EST" (Notă: Calculele timpului scurs trebuie, de asemenea,

indicați variații în fusurile orare - timpul scurs în acest caz este de 26 de ore)

$$(i_{\text{„}} = 13{,}2 \text{ ore})$$

$$A = (2(X)/zCi)c\frac{0{,}693 \text{ X } 26 \text{ ore}}{13{,}2 \text{ ore}}$$

$$A = COOjrCDfr\ '\ \text{“}')$$

$$A - (200^0)\ (0{,}255)$$

$$A = 51{,}0\ \#Ci$$

EFECTELE BIOLOGICE ALE RADIAȚIELOR

Absorbția radiațiilor ionizante de către celulele vii produce întotdeauna efecte potențial dăunătoare pentru organismul iradiat . Un aspect nedorit al utilizării medicale a acestor tipuri de radiații este că un număr mic de atomi din țesuturile corpului vor avea electroni îndepărtați ca urmare a energiilor acestor fotoni. Radiația care face acest lucru este adesea numită *radiație de cernealâ* și dăunează țesuturilor corpului. În utilizarea radiațiilor ionizante, ca și în utilizarea altor agenți farmaceutici, riscurile trebuie echilibrate cu beneficiile medicale oferite pacientului.

Cantitatea de energie de radiație absorbită de țesut este *doza absorbită de radiații* și este specificată în rads sau miliradi. O doză de l rad implică 100 de ergi de energie absorbită per gram de țesut. Unitatea de expunere pentru radiațiile x-riys și y *în aer,* roentgen, este utilizată pentru a specifica nivelurile de radiație din mediu. (Un roentgen este cantitatea de radiație care produce l unitate electrostatică de ilurge de oricare semn per 0,001293 g de aer al STP.) Sistemul internațional de unități (SI) a adoptat gri (Gy) în locul radului (l Gy = 100 rads), dar din nou vom folosi unități mai tradiționale. În cazul diagnosticului medical cu raze X sau radiații Y, roentgen și rad se dovedesc a fi echivalente auneric. Diferența majoră dintre radiația electromagnetică (razele X sau razele y) și radiația de tip particule (/land a particulelor) constă în capacitatea razelor electromagnetice de a pătrunde în materie. În timp ce particulele */3* călătoresc nlj câțiva milimetri înainte de a-și consuma toată energia, razele x- iid y își distribuie energia mai difuz și parcurg câțiva centimetri de țesut. Prin urmare, particulele Oliver au localizat doze de radiații foarte localizate, în timp ce x- și y-nw furnizează doze mai uniforme într-un mod mai puțin concentrat, încarcă volumul iradiat de țesut. Radiația lx a paniculelor este mai utilă pentru o doză terapeutică a unui idionuclid, dar nu și pentru o doză de diagnostic. Când celulele sunt aliniate. deteriorarea este produsă în primul rând prin ionizare și radicalii -te. Particulele produc daune prin ionizare, ceaiurile razele X și razele y produc daune de către radicalii liberi, radicalii liberi sunt atomi sau molecule cu o electricitate nepereche.

Efectele dozelor mari de radiații au fost derivate din studiile epidemiologice ale supraviețuitorilor bombei atomice de la Hirahima și Nagasaki. Daunele radiobiologice de la radiațiile ionizante mari pot fi cauzate de două rechatiisnis diferite. Un mecanism este *efectul direct* al radiațiilor, r. care daune rezultă din absorbția energiei radiațiilor într-un loc sau țintă biologic critic. Celălalt, sunat

efectul *indirect,* implică radicalii liberi apos- ca intermediari în transferul energiei radiațiilor către moleculele biologice. Toate sistemele biologice conțin apă ca moleculă cea mai abundentă (70 până la 90%). iar radioliza apei este evenimentul cel mai probabil în inițierea daunelor biologice. Absorbția energiei de către o moleculă de apă are ca rezultat ejecția unui electron cu formarea unui ion de radical liber (H;O-'). Ionul radical liber se disociază pentru a produce un ion de hidrogen (H') și un radical liber hidroxil (HO). Radicalii liberi hidroxil se combină pentru a forma peroxid de hidrogen ($H_AO_;$). care este un agent oxidant. În plus, se pot forma radicali liberi de hidrogen (H-), care se pot combina cu oxigenul (OJ și formează un radical liber hidropcroxi (HO-;). Acești doi intermediari de reacție sunt foarte reactivi chimic și pot ataca și modifica legăturile chimice. Singura moleculă „target" semnificativă pentru daune biologice este ADN-ul. Tipurile de daune ADN includ ruptura monomoleculară, dublă sau dublă în lanțuri încrucișate, termomoleculare și intraculare. Cu efectul direct al radiației, deteriorarea face imposibilă replicarea celulară și are loc moartea celulară, dacă daunele nu sunt letale, dar modifică secvența sau structura genetică, apar mutații care pot duce la cancer sau nașterea unor descendenți afectați genetic ființele pot fi clasificate ca somatice (care afectează persoana iradiată) sau genetice (care afectează descendența).

Doza de radiații poate fi doar estimată, iar „măsurarea " acesteia se numește *dozimetrie de radiații.* În cazul expunerii la raze X, majoritatea „dozelor" de radiații din literatură sunt descrise ca expunerea de intrare (în roentgens pe minut) la pacient. În procedurile de diagnosticare de medicină nucleară, pacienții sunt iradiați cu radiofarmaceutice localizate în anumite organe sau distribuite în corpul lor. Deoarece radionuclizii sunt luați în interior, există multe variabile . iar doza de radiație absorbită (rad sau rad) la pacienți individuali nu poate fi măsurată, ci doar estimată prin calcul. Metodele de calcul a dozei absorbite la pacienți de la radiofarmaceutice au fost modificate în 1964 și apoi revizuite de Comitetul Medical Internal Radiation Dose (MIRD) sub auspiciile Societății de Medicină Nucleară în 1991.

Deși efectele radiațiilor nu sunt pe deplin înțelese. beneficiile asociate cu dozele mici de radiații depășesc aproape întotdeauna orice riscuri potențiale pentru pacienții individuali . Un număr mare de grupuri științifice și consultative au publicat estimări de risc pentru radiațiile ionizante, dar cel mai larg citat este raportul numărul 5 al Comitetului Academiei Naționale de Științe privind efectele biologice ale radiațiilor ionizante (BEIR-V).'

În circumstanțe normale, niciun lucrător cu radiații sau pacient care face obiectul unei investigații de diagnostic prin proceduri radiofarmaceutice sau radiografice nu ar trebui să sufere vreodată de vreo vătămare acută sau pe termen lung. Dozele tipice de radiații la pacienți de la radiofarmaceutice sunt similare cu. sau mai mici decât cele din proceduri radiografice.

Primul radionuclid artificial (fosfor-30) a fost produs de radioeemiștii francezi Frederic Joliet și Irene Curie. Medicina nucleară a devenit o specialitate în 1946, când radionuclizii au devenit disponibili din ciclotroni și reactoare nucleare. În multe centre medicale, medicina nucleară este con-

parte a radiologiei diagnostice, deşi în unele localităţi poate fi o disciplină de sine stătătoare sau rezidă într-un departament de patologie sau medicină internă.

RADIONUCLIDE ŞI RADIOFARMACEUTICE PENTRU IMAGINIREA ORGANELOR

Ştiinţa medicală oferă un cadru sau paradigmă în care să înţelegem boala şi să menţinem sănătatea. Medicina nucleară este ramura ştiinţei medicale care contribuie la medicină prin utilizarea metodei radiotracerului pentru diagnostic şi utilizarea radioactivităţii nesigilate in vivo pentru terapie.

Medicina nucleară implică administrarea de compuşi marcaţi radioactiv pentru a *urmări* un proces biologic. Acest proces poate fi mecanic (golirea gastrică, fluxul sanguin, mişcarea peretelui cardiac) sau o varietate de alte funcţii fiziologice . În cadrul conceptului de „radiotrasor" este implicaţia că agentul administrat nu va perturba funcţionarea procesului pe care doriţi să îl examinaţi. În medicina nucleară, acest concept este folosit pentru a urmări procesele fiziologice in vivo şi apoi a le compara cu imagini sau niveluri normale cunoscute. Acestea sunt apoi evaluate cu cunoştinţe de fiziopatologie pentru a permite diagnosticarea bolii clinice, datele pot fi, de asemenea, utilizate în clinică pentru îmbunătăţirea tratamentului clinic. medicina foloseşte, de asemenea, metode de diagnostic in vitro (radioimunotest) şi terapie radiofarmaceutică in vivo Aceste ultime două nu sunt abordate în continuare în acest capitol şi există o discuţie minimă despre radiotrasorii de investigaţie.

Specialitatea de medicină nucleară nu a devenit disponibilă spitalului privat până în anii 1960. după introducerea generatorului de molibden-99/tehneţiu-99m şi a camerei gamma (scintilaţie) dezvoltată de Hal Anger (Fig. 13-4). Cea mai obişnuită utilizare a medicinei nucleare este imaginea distribuţiei radiofarmaceuticelor în anumite ţesuturi sau sisteme de organe cu o cameră de scintilaţie (furie) în scopuri de diagnostic. În mod fundamental, aceste instrumente sau camere permit detectarea şi localizarea in vivo a trasoarelor radio. Scopul camerei gamma este de a înregistra locaţia şi intensitatea radiaţiei în câmpul imagistic.

Radiaţia sub formă de fotoni gamma (ocazional raze X) intră iniţial în cameră prin colimator, care de obicei este o foaie de plumb cu mai multe găuri mici, realizate cu precizie. Acoperă cristalul detectorului. Scopul colimatorului este de a reduce radiaţia împrăştiată şi de a creşte rezoluţia generală a sistemului. Fotonii care nu sunt blocaţi de colimator intră apoi într-un cristal mare de iodură de sodiu (cu o cantitate mică de taliu) care absoarbe razele *y* . Energia absorbită în cristal este emisă ca fulger de lumină (numită *scintilaţie),* care este proporţională cu energia razei y. Cuplate la spatele cristalului Nal(Tl) sunt tuburi fotomultiplicatoare (PM) care convertesc fulgerele de lumină în impulsuri electrice proporţionale cu cantitatea de lumină. Pentru a localiza sursa originală a fotonului (şi a crea o imagine), un computer atribuie coordonate spaţiale *xy* diferitelor raze y care provin de la pacient şi stochează aceste informaţii într-o matrice. După colectare, imaginea digitală este convertită într-un semnal video analogic pentru afişare pe a
monitor video. Imaginile obtinute cu camera de scintilatie se numesc *scintigrame, scintigrafii.* sau *scanări. Studiile imagistice de medicină* nucleară implică generalizarea imaginilor care reprezintă starea funcţională a diferitelor organe din organism. Mai ales când este interfaţat cu computerul.«; se pot obţine informaţii cu privire la parametrii fiziologici dinamici precum perfuzia organelor, metabolismul, excreţia, ajută la prezenţa sau absenţa obstrucţiei. Fit ure 13-5 demonstrează o funcţie dinamică normală a ficatului, obţinută prin folosirea mebrofeninei Tc-99m şi a camerei de scintilaţie. Imaginile pot fi obţinute ale unui organ sau ale întregului corp prin mişcarea din cap până în picioare.

Imaginile în secţiune transversală ale organelor pot fi obţinute prin putrezirea unui detector de cameră cu scintilaţie sensibil la poziţie la pacient. Acest tip de procedură se numeşte *tomografie computerizată cu*

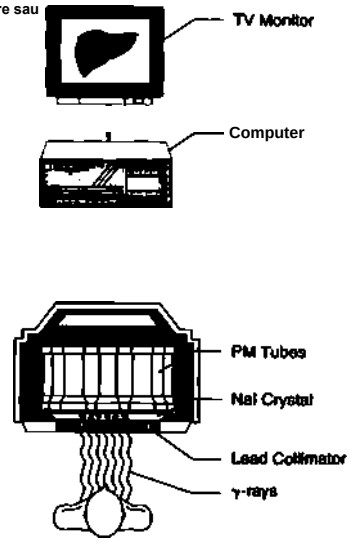


Figure 13-4 ■ Schematic diagram of scintillation camera (Anger) system with a multihole lead collimator attached fic eliminate scattered yrays), which is used to visualize tissue; and organs after a diagnostic dose of a radiopharmaceutical n administered.

emisie foto unică (SPECT). care este partea cotit a scanărilor CT sau CAT în radiologie diagnostică. Figura: 13-6 este o schemă a unui sistem SPECT. Majoritatea sistemelor SPECT folosesc unul până la trei delatoare de camere cu scintilaţie care se rotesc în jurul pacientului. SPECT este utilizat în mod obişnuit la imagistica creierului sau a inimii pentru a demonstra distribuţia tridimensională a radioactivităţii în aceste organe. Figtr 13-7 ilustrează o scanare SPECT de perfuzie miocardică frecventă.

O modalitate mai nouă de imagistică utilizează detectarea multiplă? se îndreaptă spre imaginea radiofarmaceutică emiţătoare de pozitroni PET (Fig. 13-8). Multe molecule importante din punct de vedere biologic sunt identice din punct de vedere fiziologic cu coc.

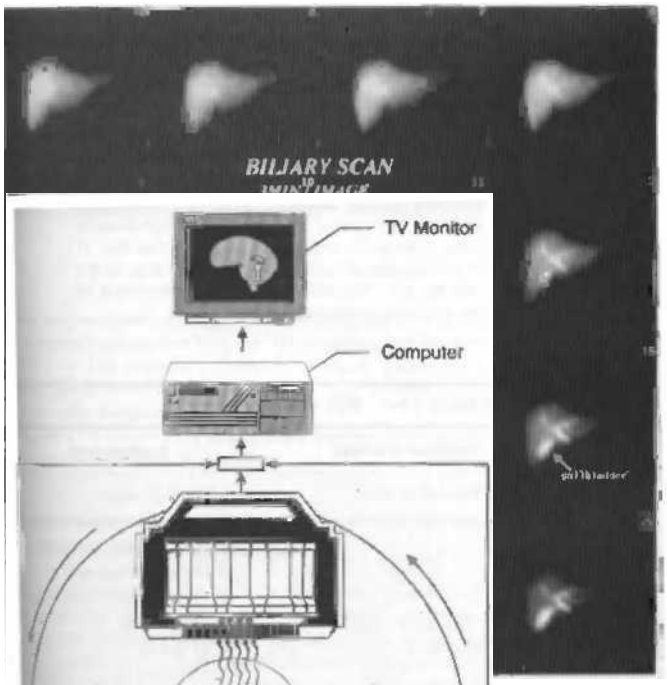


Figura 13-5 ■ Studiul dinamic al ficatului și sistemului biliar cu o cameră gamma. Acesta este un studiu normal după injectarea de Tc- 99m mebrofenină, cu fiecare imagine o expunere de 3 minute. Studiul a fost efectuat pe un pacient cu suspiciune de colecistită acută (o blocare a canalului către vezica biliară) Dacă pacientul a avut colecistită acută, radiotrasorul nu ar fi intrat în vezica biliară. Săgeata *din* cadrul 16 arată locația normală a vezicii biliare.

Figura 13-6 ■ Diagrama schematică a unui sistem de camere cu scintilație cu triplu detector rotativ pentru tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) care demonstrează o leziune „rece" în creier în vedere sagitală *(săgeată deschisă).*

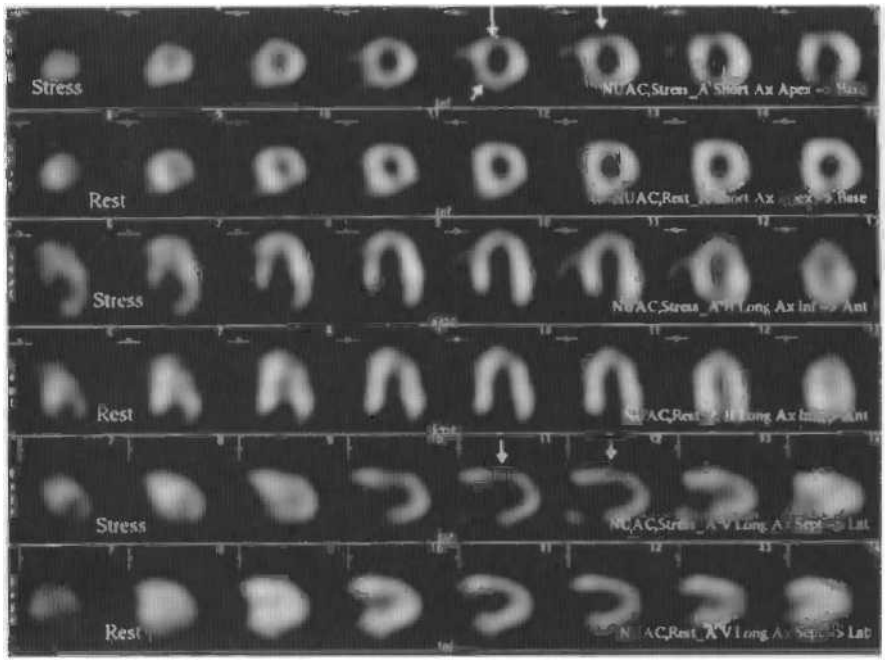


Figura 13-7 ■ Studiu SPECT de perfuzie miocardică utilizând taliu-201 ca radiotrasor, imaginile SPECT sunt tridimensionale și sunt adesea vizualizate în secțiuni tomografice. Săgețile *lungi* indică perfuzia miocardică anormal diminuată în peretele anterior al ventriculului stâng în timpul stresului (exercițiu sau farmacologic). comparativ cu cel al aceluiași pacient în timpul repausului. Imaginile de stres și de odihnă sunt potrivite în locație spațială pentru o comparație mai ușoară. *Săgeata scurtă unică* indică o zonă anormală suplimentară în porțiunea inferioară a ventriculului stâng. Anomaliile indică faptul că pacientul are o probabilitate mare de îngustare semnificativă a arterei coronare, ceea ce poate fi confirmat prin angiografie coronariană.

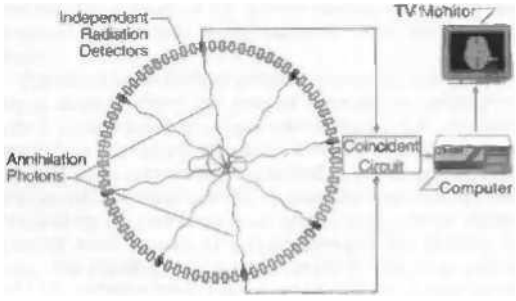


Figura 13-8 ■ Diagrama schematică a unui sistem de imagistică PET cu detectoare de scintilație multiple care localizează dezintegrarea pozitronilor de-a lungul unei linii Prin utilizarea mai multor detectoare sensibile la poziție în jurul pacientului, fotonii de anihilare sunt dobândiți de-a lungul mai multor linii paralele și mai multe unghiuri simultan cu patru inele de detectoare (afișat doar un inel). După utilizarea algoritmilor de reconstrucție, distribuția internă a radioactivității poate fi determinată și afișată pe un tub catodic.

TABEL 13-1 Radiotrasori PET

Emițător de pozitroni	Radiotrasor
Fluor-1# (F-I8)	
	F-18-halopcridol
	F-18 flunrodeoxiglucoză (i'Wi
	KI8 Huorodopa
Azot-13 (N-I3)	F-18 fhirwctyl spiperonă
Carbon-1 I	F-18 fluorouracil
	amoniac N-I3
	Cl I Acetat Cl I carfentanil Cl I cocaina
	Cl I Depranyl
	Cl I leucina
	CU metionină
	Cl I metil spiperona
	Cl I raclopridă 0-15 apă 0-15 oxigen 0-
Oxigen 15	15 dioxid de carbon Rubidiu-82
Rubidiu-82	

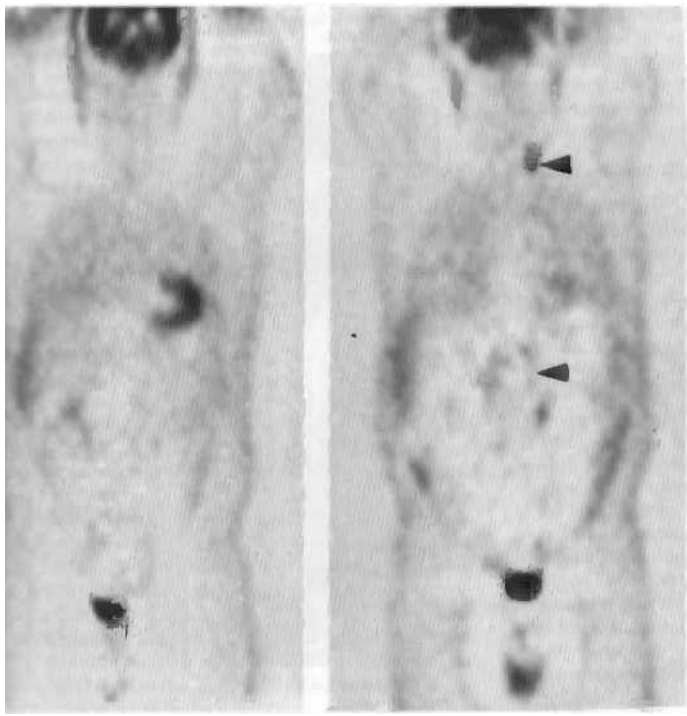


Figura 13-9 ■ Imagini PET ale întregului corp - efectuate pentru detectarea metastazelor după injectarea a 4 mCi (148 MBq) de fluor ($^{.8}$ F]-2-fluoro-2-deoxi-o-glucoză (F-18 FDG). A. Imagine PET normală a întregului corp (vedere coronală) obținută la un pacient cu limfom rapid 2 și tratament radioterapie. menține nivelul de glucoză din sânge între 80 și 140 mg/100 mL Dacă nivelul de glucoză din sânge nu este în acest interval, captarea F-18 FDG este scăzută în tumori . un pacient cu carcinom pancreatic se observă locurile normale ale captării F-18 FDG în abdomenul superior, mediastinul posterior și gâtul inferior stâng *(rândurile ar)* în concordanță cu implicarea neoplazică (observați o creștere a captării F-18 la nivelul creierului, dar nu cardiac la acest pacient care a avut un nivel de glucoză din sânge de dorit).

elide precum carbon-11 *(tm* — 20 minute), oxigen-15 *(t $_{m}$* - 2 minute), azot-13 (r $_{l/2}$ = 10 minute) și fluor- Ilirii; = 110 minute). Tabelul 13-1 prezintă exemple de câțiva radiotrasori de pozitroni care au fost investigați în literatura științifică.

Figura 13-9 arată că imaginile PET ale întregului corp de la pacienți reprezintă o modalitate de gestionare a cancerului.

PRODUCEREA DE RADIONUCLIDE

Utilizarea radionuclizii utilizați în medicina nucleară sunt induși artificial. Acest lucru se realizează atunci când neutroni, protoni, *un* pnic. sau alte particule afectează nucleele atomice și Mise un proces de schimbare nucleară. Producția artificială <i radionuclid necesită pregătirea unui sistem țintă, radiația țintei și separarea chimică a radio-:xlidelor produse din materialul țintă. Radiochimiele convertite la radiofarmaceuticul dorit și asigurarea calității de compătimire fizică, chimică și farmaceutică (adică sterilitatea și apirogenitatea) a produsului final este obținut.Sistemele utilizate pentru producerea practică de nlionuclizi sunt un reactor nuclear, un ciclotron sau un generator de radioizoare.

Notația scurtă de fizică nucleară a unei reacții de proximitate ciclotron este următoarea:

'«Cd (p.2n)'H In

unde Cd-112 este materialul țintă stabil, un proton (p) este particula care bombardează, doi neutroni (2n) sunt emiși din nucleu și In-Ill este radionuclidul produs.

Introducerea generatoarelor de radionuclizi în medicina nucleară a apărut din necesitatea de a administra doze mari de radionuclid cu timp de înjumătățire scurt pentru a obține statistici mai bune în imagistică. Luând în considerare perechile radioactive (părinte și fiică), putem distinge două cazuri generale, în funcție de care dintre doi radionuclizi are timpul de înjumătățire mai lung. Dacă părintele are un timp de înjumătățire mai mare decât fiica, se ajunge la o stare de așa-numit echilibru radioactiv. Adică. după un anumit timp, raportul dintre ratele de dezintegrare a părintelui și fiicei devine constant. În al doilea caz, dacă timpul de înjumătățire al părintelui este mai scurt decât cel al fiicei, nu se ajunge la un echilibru în niciun moment. Prin urmare, principiul general al generatorului de radionuclizi este că părintele cu viață mai lungă este legat de un material adsorbant într-o coloană cromatografică de schimb de ioni și fiica este eluată din coloană cu ceva solvent sau gaz. Există mai mult de 100 de sisteme generatoare posibile pentru uz clinic. dar există doar unul de rutină în medicina nucleară (sistemul molibden-99/tehnețiu-99m). Tot molibdenul-99 în prezent este obținut ca produs de fisiune al uraniului-235 într-un reactor nuclear.

^{2} ;}5U (n, fisiune) —«Mo + alți radionuclizi

Prin utilizarea radiochimiei anorganice elegante, molibdenul-99 este separat de ceilalți radionuclizi. molibda-

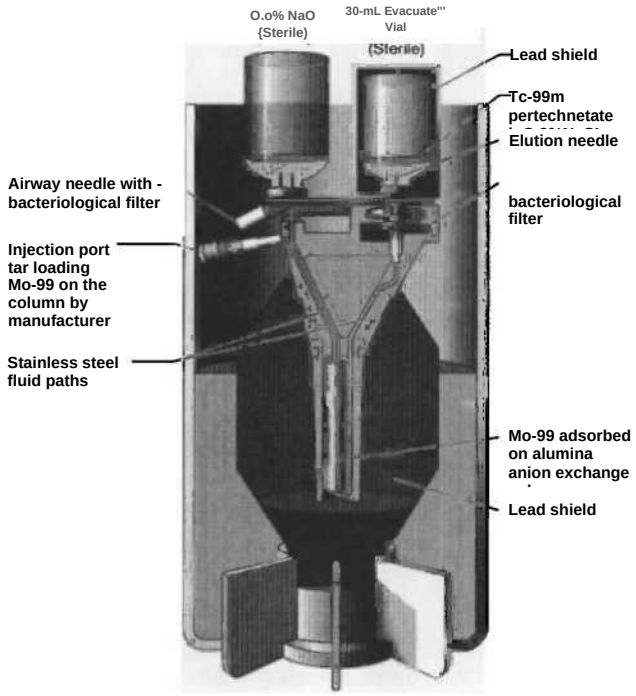


Figura 13-10 ■ Secţiunea transversală a unui generator de radionuclid pentru producerea de tehnetiu-99m (Tc-99m) prin eluarea sterilă cu clorură de sodiu 0,9% a unei coloane sterile de alumină (Al_2O_3) care are molibden-99 (Mo-99) adsorbit . (Cu amabilitatea Dupont-Pharma, Billerica, MA.)

num-99 ($r_{1/}$ = 66 ore) se descompune prin emisia de /3-particule la tehnețiu-99m ($r_{,/2}$ = 6 ore), care se descompune prin tranziție izomeră (IT) la tcchneti um-99 prin emisia unei raze y (140 keV). Molibdatul anionic ("MoOr ^{2}) este apoi încărcat pe o coloană de alumină (Fig. 13-10). Ionii de molibdat se adsorb ferm pe alumină, iar coloana generatorului este autoclavată pentru a steriliza sistemul. Apoi restul generatorului este asamblat în condiții aseptice în forma sa finală într-un recipient normal protejat cu plumb, protejat cu plumb. clorură de sodiu). Coloana este o coloană de schimb ionic anorganic, iar eluatul conține astfel de pertechnetat de dium, astfel încât ionii de clorură (Cl^-) se schimbă cu ioni de pertechnetat („"TcOr) dar nu ioni de molibdat ($MoOf^2$) Metoda pentru calcularea cât de mult este prezent pe coloană trebuie luată în considerare, la orice timp, este mai complexă. (Fig. I3-11) Ecuația simplificată pentru orice caz în care atât părintele cât și fiica sunt radioactivi și în echilibru este următoarea:

$$A.: = {}^{\wedge}A_{1,}A,|\,|e\text{-}'<\blacksquare' - e\ ''''VtXj - A,J|$$

unde $A,,$ este activitatea (niCi) a părintelui. A,i este activitatea fiicei. $X_{/t}$ și $A,,$ sunt constantele lor de dezintegrare respective . iar t este timpul de la ultima eluare a generatorului. În cazul Mo-99 ($t^{\wedge}$ = 66 ore), doar 87,2% dintre atomi se descompun la Tc-99m (tm = 6 ore), iar 12,8% dintre atomi se descompun direct la Tc-99. Sistemul generator poate fi eluat de mai multe ori pe zi pentru a obține mai multă activitate (mCi) pe zi deoarece creșterea Tc-99m este o funcție logaritmică.

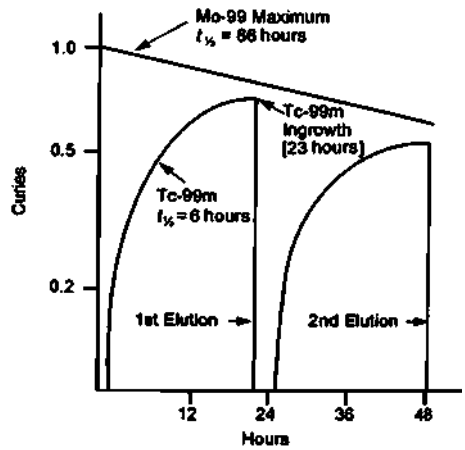


Figure 13-11 ■ Elution graph of radioactivity (exponentul versus time (linear) of the Mo-99m/Tc-99m radionuclide gw tor with sterile 0.9% sodium chloride for 2 days (actual generator is useful for 12 days postcalibration). The *upper straights.* represents the radioactive decay of the parent (Mo-99) toih daughter (Tc-99m), which reaches equilibrium at four hall-iê of the daughter (6 hours x 4 = 24 hours).

RADIOCHIMIA TEHNETIU

Elementul 43 din tabelul periodic, tehneţiul, este un metal învechit de tranziţie şi este singurul clement „artificial" cu un număr atomic mai mic decât uraniul. Toţi cei 22 de izotopi cunoscuţi ai tech netium sunt radioactivi şi există opt izomeri nucleari. Deoarece nu există izotopi stabili ai tehneţiului, chimia a fost slab dezvoltată; totuşi, cantităţi de miligrame de Tc-99 (un emiţător slab/J-particule: fl/j = 2,1 X 10'ani) sunt acum disponibile pentru determinarea structurilor complexelor de tehneţiu şi au fost caracterizate mai mult de 150 de structuri. Chimia tehneţiului este similară cu cea a reniului şi este dominată de formarea de compuşi prin legarea între metalul cu deficit de electroni şi grupările electronegative, care sunt capabile să doneze perechi de electroni. Exemple Snmc ale acestor grupări electronegative sunt acid sulfhidril.carboxilic, amină, fosfat, oximă, hidroţl, fosfină şi isnitril.

Practic, toate produsele radiofarmaceutice cu tehneţiu sunt complexe metal-donatori de electroni. Compuşii care nu conţin grupări donor de electroni sau mai multe şi care se leagă la un metal sunt *agenţi de chelare închişi.* Tehneţiul ca element de stare de tranziţie poate avea stări de oxidare de la I la +7. Ca ion pertech-retat (TcOf). tehneţiul nu va forma mulţi complecşi metal-donatori, deşi poate fi redus la spe- ®lhal se complexează cu o varietate de monndcntatc. biden- Ule. sau liganzi polidentati. Starea oxidatină a tehnetiumului în diferite complexe şi structura reală sunt necunoscute pentru mulţi dintre compuşi. Deutsch ct al. [2] susţin că stările de oxidare care sunt cele mai frecvente în tehneţiul sunt +1. +3. şi + 5. Tehneţiul (TcOj) poate fi redus cu o sare stanoasă, acid ascorbic, borohidrhidric de sodiu. şi electroliza. Cel mai comun genl reducător este ionul de stannus din cauza solubilităţii în apă, stabilităţii . toxicitate scăzută şi eficacitate la temperatura camerei? Recenzii despre chimia arcului de tehneţiu prezentate de Iljclstuen [4] şi Schwochau? dar stereochimia complecşilor de coordonare a tehneţiului nu este prezentată. O revizuire excelentă a lui Jurissnn et al/' acoperă toate compu- niile de coordonare utilizate în medicina nucleară, cu un accent special pe complexele Tt-99m.

Produsele radiofarmaceutice Tc-99m sunt de departe cei mai des utilizaţi radiotrasori în practica de diagnosticare nucleară de zi cu zi a Tiedicinc. De fapt, majoritatea camerelor gamma sunt conectate în curent continuu pentru a funcţiona cel mai eficient (grosimea cristalului şi electronica) cu radiotrasoare bazate pe Tc-99m. Tc-99m radio-ihimueeuticals sunt preparate la spital sau la turmacia nucleară locală prin combinarea ""TcO; conipo-tenis neradioactiv într-un flacon de reacţie cu ser steril. Staţiile chimice primare din flacon sunt agentul de complexare (ligand) şi agent reducător, de obicei unele sare stanoasă (după stannnus chlo- stan stannus. Prepararea radiofarmaceuticului, testele pentru concentraţia radiochimică ar trebui efectuate pentru a se asigura că radiotracerul este în formă chimică strălucitoare. Metodele analitice utilizate includ [cromatografia] pe coloană , cromatografie pe coloană şi extracţia cu solvent radiochimic probabil. nişte „confişuri" insolubile (adică tehneţiu hidrolizat redus |TcOş] sau coloid de ahneţiu-staniu) şi un complex diferit de cel aşteptat (adică ""Tc-monodenlalc mai degrabă decât ""Tc-

ligand bidentat). Flacoanele cu ser steril care conţin sarea stancă şi ligand sunt liofilizate într-o atmosferă sterilă de gaz inert (adică azot sau argon). Ligandul din flaconul de reacţie determină structura chimică finală a *»7 ţ .. (; n mpfc x şi soarta biologică după injecţia intravenoasă a radiofarmaceuticului.

Tehneţiu Radiofarmaceutice

Tehneţiu (^Tc) injecţie cu albumină. Tc albu min pentru injecţie este o soluţie sterilă, incoloră până la palid, care conţine albumină umană (MW '60.000) radiomarcată cu Tc-99m pertechnetat. Agentul reducător este tartratul stanos, care reduce „TcOj ⁻ la o stare de oxidare necunoscută şi este slab chelat de tartrat şi eventual formează un complex cu grupări sulfliidril pe albumină prin schimb de ligand. Structura precisă a complexului stans de tehnţiu-albumină este în prezent necunoscută. Pacienţii primesc injecţie intravenoasă. MBq) al albuminei Tc-99m.

Mai multe imagini ale sângelui din inimă sunt luate prin electrocardiogramă (interval RR). Porţiunea în creştere a undei R coincide cu diastola finală. Aceste imagini sunt stocate într-un computer pentru a reconstrui un film al inimii care bate. Această procedură este uneori numită *achiziţie inultigaietl* (MUGA) sau *ventriculogramă cu radionuclizi.* Informaţiile obţinute prin această tehnică includ mişcarea peretelui camerei cardiace şi calculul fracţiei de ejecţie. Indicaţiile pentru procedură includ evaluarea efectelor bolii coronariene, urmărirea pacienţilor cu bypass coronarian , insuficienţa cardiacă, evaluarea transplantului cardiac (preoperator şi postoperator), cardiomiopatii şi efectele medicamentelor cardiotoxice (de exemplu, doxorubicină).

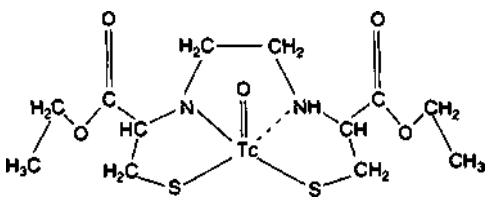
Tehneţiu ("Tc) albumină agregată. [WI] „Tc- albumin agregat este o suspensie albă sterilă de agregate de albumină umană formată prin denaturarea albuminei umane prin încălzire la 80°C la pH 4,8 (punctul izoelectric al albuminei). Structura precisă a complexului agregat tehneţiu-albumină stanos este necunoscută în acest moment. dimensiunea suspensiei trebuie să fie cuprinsă între 10 şi 100 g, fără particule mai mari de 150 g. Acest agent a fost analizat clinic pentru a analiza microcirculaţia pulmonară - pentru embolul pulmonar şi pentru a evalua funcţia pulmonară regională pentru intervenţie chirurgicală (adică transplantul pulmonar sau rezecţia pulmonară). Tc-99m—agregate de albumină, care se găsesc în unele dintre arteriolele pulmonare mici şi capilarele , iar distribuţia poate fi înregistrată. Sunt obţinute mai multe imagini ale plămânului pentru a evalua perfuzia pulmonară. Distribuţia particulelor în plămân este o funcţie a fluxului sanguin regional: în consecinţă, în plămânul normal, particulele sunt distribuite uniform în plămân. Când sângele este blocat din cauza embolilor, se observă mai multe defecte segmentare „cnld" (radioactivitate scăzută). Această procedură este aproape întotdeauna combinată cu o scanare de ventilaţie pulmonară cu gaz xenon-133 (ar trebui să fie normală în embolia pulmonară) şi radiografie toracică în aceeaşi zi (ar trebui să fie normală).

Technetium f^Tc) Albumin Coloid Inject. **' [w] "T [t_a] |b| [im] în injecție coloidală este o dispersie sterilă, opalescentă, incoloră de albumină umană coloidală etichetată cu pertechnetat Tc-99m după ce este redusă cu o sare stanoasă. Structura precisă a complexului stanos de tehnețiu-albumină coloid este necunoscută în acest moment. Dimensiunea particulelor poate fi examinată cu un interval de dimensiuni ale hemociclului coloidal. 0,1 până la 5,0 pistol După ce pacientul primește o injecție intravenoasă de 5 mCi (185 MBq) de Tc-99m-albumină, agentul este eliminat din sânge prin celulele reticuloendoteliale (RE) sunt localizate în principal în ficat (85%) și în spleenă și în splenă Studiul fluxului dinamic poate fi obținut pentru a determina perfuzia hepatică și a splinei în cazurile de traumatism abdominal. Imagistica hepatică și splinei este utilă pentru a determina dimensiunea organului, prezența metastazelor hepatice și gradul de - disfuncție hepatocelulară în boala hepatică difuză (de ex. ciroză).**

Tehneției ([99m] Tc) Apcitidă. **Acest nou radiotrasor este o peptidă sintetică care se leagă de receptorii moleculei de adeziune GPIIb/IIIa găsiți pe trombocitele activate. Acest lucru permite detectarea trombozei venoase acute și este aprobat de Food and Drug Administration (FDA) pentru detectarea trombozei venoase profunde acute a extremităților inferioare. Un preparat liofilizat de 100 de ulcior de bibapeitidă în prezența căldurii se va scinda și apoi se va complexa la 20 mCi Tc-99m pertechnetat. Imaginile din zona de interes sunt achiziționate la 10 și 60 de minute.**

Tehneției f^Tc) Injecție de bicisat. **O soluție sterilă de bicisat fără culoare este complexată cu Tc-99m pertech netat după reducerea cu o sare stanoasă. Structura precisă a complexului de tehneției este [N,N'-etilen-di-L- cisteinato(3-)]oxo |""Tc]techneției(V) ester dietilic. Acest radiofarmaceutic este un complex neutru și lipofil care traversează bariera hemato-encefalică și este reținut selectiv în creier . injecția de 20 mCi (740 MBq) de Tc-99m bicisat este localizată în celulele creierului la 5 minute după injectare și demonstrează o excreție renală rapidă (74% în 24 de ore Acest radiotrasor este utilizat clinic pentru a evalua demența , accidentul vascular cerebral, insuficiența cerebrală, insuficiență cerebrală) . (studiu de provocare cu acetazolamidă) și pentru a localiza un focar de convulsii pentru îndepărtarea chirurgicală.**

0

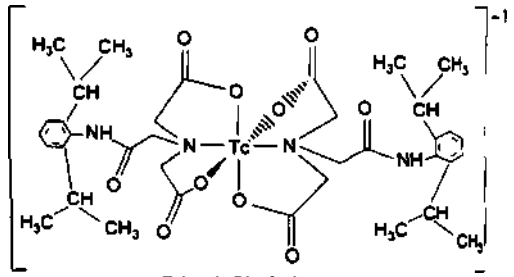


Blcisat de tehneției

Tehneției (Tc-99m) depreotidă injectabilă. **Tehnetium deprcotide injectabil este un nou sintetic radiomarcat**

peptidă cu afinitate mare de legare la receptorii de somatostatina (subtipurile 2. 3. și 5) prezentă în multe tipuri de cancer, inclusiv cancerul pulmonar. Il este aprobat pentru utilizare la pacienții despre care se știe că au sau sunt foarte suspectați. malignitate și prezintă leziuni pulmonare pe CT și/sau radiografie toracică. Peste 170.000 de cazuri noi de cancer pulmonar sunt diagnosticate în fiecare an numai în Statele Unite, iar metodele alternative de determinare a malignității sunt biopsia cu ac, care are ar. rata de complicații estimată la 15% și intervenția chirurgicală.

Structura precisă este ciclo-(i_-homocisteinil-A/-melh-il-L-fenilalanil-L-tirosil-D-triptofil-L-lisil-L-valil). (1.l')-sulfură cu 3-[(mercaptoacetil)amino]-L-alanil-i-lizil-L-cisteinil-L-lizinamidă. Un complex de tehneției Tc-99m de depreotidă se formează atunci când este adăugată o injecție sterilă, apirogenă de pertechnetat de sodiu Tc-99m (15 până la 20 mCi), în OM clorură de sodiu la un amestec liofilizat apirogen de 50 *pg de* depreotidă. glucoheptonat de sodiu dihidrat, clorură stanoasă dihidrat. 100 *pg* de edetat disodic dihidrat și suficient hidroxid de sodiu sau acid clorhidric pentru a ajusta pH-ul la 7,4 înainte de liofilizare .



Tehneției DIsofenin

Tehneției f^Tc) Disofenină injectabilă. **O soluție incoloră de stent de disofenină este complexată cu pertechnetat de Tc-99rn după reducerea cu o sare stanoasă. Structura precisă a complexului de tehneției este necunoscută la momentul fc. Costello et al. [7] specifică, totuși, că un analog „' acest complex Tc-99m-lidofenină furnizează un singur complex octaedric distorsionat de technetiu (111) (1:2) cu un număr de coordonare de 6. Un agent de imagistică biliară mai nou este Tt-99m mebrofenina. care este mai lipofil deoarece are brom pe inelul benzenic. În prezența unor niveluri ridicate de bilirubină cusute, există o excreție renală mai mică, din cauza solubilității mai mari în lipide. In plus, produsul este mai stabil, ceea ce il face mai rentabil pentru o farmacie centralizata nucltj.**

Pacientul primește o injecție intravenoasă de 5 nt (185 MBq) de disofenină Tc-99m. care este preluat de Ib- hepatocitele din ficat prin transport anionic activ. DM radiofarmaceutic este excretat în bilă, prin canalicul bilim, în căile biliare, cu acumulare în Il. vezica biliară și în final excreție prin dujul biliar comun în intestinul subțire. Pacientul normal prezintă o mutație precoce a radiofarmaceuticului în ficat și vezica urinară și intestinul subțire pot fi vizualizate în decurs de 1 ■ ore după injectare. Un exemplu este văzut în Figura 13-5. Indicația clinică principală pentru acest studiu este colecistita acută posif. În colecistita acută, există obstrucție a ductului cistic care duce la vezica biliară. Vezicula biliară L' nu este vizualizată deoarece radiotrasorul nu poate intra. Alte afecțiuni clinice care pot fi diagnosticate de te

l din imagini sunt obstrucție comună a căilor biliare, scurgeri biliare l de la intervenție chirurgicală, atrezie biliară și un chist coledoc.

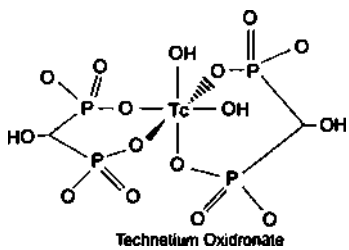
Tehnețiu f^Tc) Exametazime Injecție. O soluție sterilă incoloră de exametazimă este complexată cu pertechnetat de Tc-Wrn după reducerea cu o sare stanoasă. Structura precisă a complexului de tehnețiu este necunoscută la ora ibis. Jurisson ct al." specificați, totuși, că analogii acestui complex Tc-99m propilen amin oximă furnizează un complex piramidal pătrat de tehnețiu (V) cu un număr de coordonare de 5. Acest radiofarmaceutic este liposolubil și, prin urmare, traversează bariera hemato-encefalică și este prins în mecanismul posibil de lipire a creierului propus pentru lipirea creierului. Schimbarea în povestea ionică și degradarea chimică. 10 minute. Unele ■'l indicațiile pentru acest studiu sunt localizarea convulsiilor Kei evaluarea demenței, identificarea abuzului de droguri în defectele cerebrale Jaced (adică, cocaina) şi evaluarea AVC este reprezentată de o distribuție omogenă și sim- MK în tot creierul. Activitatea Ccr-rtelară este de obicei mai mare decât activitatea din restul creierului. Acesta este agentul de alegere pentru a determina moartea cerebrală a pacienților aflați în sisteme de susținere a vieții. Utilizarea majoră a acestui produs radiofarmaceutic în acest moment este pentru radiomarcarea leucocitelor autologe ca adjuvant în localizarea infecției wu-abdominale și a bolii inflamatorii intestinale.

Tehnețiu (^{99m} Tc) Medronat injectabil. O soluție sterilă, j'lorlcss, care conține medronat de sodiu (metilen Jifosfonat) și o sare stanoasă, este complexată cu pertechnetat de Tc-Sm. O structură propusă de Libson și colab..*' sr complexul medronat de tehnețiu este prezentată mai jos. De Lieny și colab. [1] specifică, totuși, că agenții de imagistică osoasă Tc-99m sunt amestecuri de mai multe componente (polimeri și Jigomeri) care pot fi separați prin cromatografie de înaltă performanță cu schimbare de anioni.

Utilizarea clinică a acestui agent este pentru investigarea problemelor osoase, cum ar fi boala metastatică a oaselor, ostcomie-1>is. boala Paget, fracturi, tumori osoase primare, necroză avasculară. boli metabolice ale oaselor și proteze bp laxe sau infectate. Fracturile de stres pot fi diagnosticate prin imagistica osoasa atunci cand razele X sunt complet normale. Radiografia osoasă este una dintre cele mai frecvent efectuate proceduri de diagnostic de medicină nucleară, deoarece examinarea întregului corp permite evaluarea întregului schelet, care nu poate perfecționa la fel de rentabil cu nicio altă modalitate de imagistică.

Pacientul primește o injecție intravenoasă de 15 până la 20 'iCi <555 până la 740 MBq) de medronat Te-99m. care local câștigă osul în funcție de gradul de activitate metabolică, ic Wm medronatul este absorbit pe cristale de hidroxiapatită inactiv de formarea osoasă nouă, cu aproximativ 50 până la 60% din doza ejectată distribuită în schelet în 3 timpuri restul este excretat de rinichi.

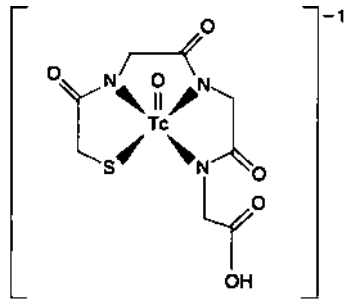
Un agent de imagistică osoasă mai nou. Tc-99m oxidronatc (o grupare hy-tnjl pe carbonul medronatului) are o capacitate DE legare mai mare - pentru cristalele de hidroxiapatită din os: cu toate acestea, criteriile djective indică niciun avantaj în utilizarea acestui agent.



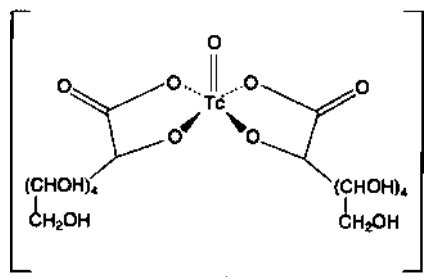
Technetium Oxidronate

Tehnețiu P^Tc) Mertiatide Injecție. Complexul tech netium mertiatide este o soluție sterilă, incoloră de mertiatide complexată cu Tc-99m pertechnetat după reducere cu o sare stanoasă. Structura precisă este prezentată mai jos.

Acest radiofarmaceutic este agentul de alegere pentru a furniza informații despre funcția relativă a rinichilor și a fluxului de urină, deoarece are o eficiență de extracție mai mare decât pentetatul de Tc-99m. Indicațiile includ stenoza arterei renale în rinichii neperfuzați, evaluarea transplantului renal și obstrucția fluxului. Pacientul primește o injecție intravenoasă în bolus de 10 mCi (370 MBq) de mertiatidă Tc-99m, iar imaginile dinamice sunt obținute la fiecare 3 până la 5 secunde pentru a studia fluxul sanguin către rinichi. Imagini statice secvențiale sunt apoi obținute timp de 20 până la 30 de minute pentru a evalua absorbția corticalei renale . excreția și clearance-ul tubular. Pot fi necesare imagini întârziate pentru a evalua pacienții cu obstrucție sau insuficiență renală. În mod normal, există o perfuzie bilaterală simetrică promptă . o bună acumulare corticală bilaterală cu vizualizarea - sistemelor colectoare la 3 până la 5 minute după injectare și excreție rapidă în vezică, fără întârziere pentru a indica obstrucția parțială sau completă. Un agent de imagistică renală mai vechi, gluceptatul Tc-99m (un complex de hidroxi acid Tc-99m; vezi mai jos pentru ligand), este acum utilizat ca agent de transchelare pentru marcarea radioactivă a anticorpilor monoclonali.

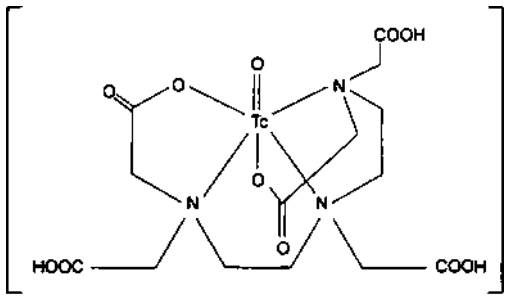


Technetium Mertiatide



Technetium Gluceptate

Tehneţiu C^Tc) Injecţie pentetat. O soluţie sterilă, incoloră sau uşor galbenă de pentetat de sodiu sau de pentetat de calciu trisodic este complexată cu Tc-99m per tehnetat după reducerea cu o sare stanoasă. Structura precisă a pentetatului Tc-99m este necunoscută: totuşi. Jurisson et al.* au sugerat structura posibilă de mai jos. Utilizarea clinică principală a acestui agent este pentru studiile renale şi rata de nitrare glomerulară (RFG). dar este folosit ocazional pentru moartea creierului şi localizarea tumorii cranice. Pacientul primeşte o injecţie intravenoasă de 3 până la 20 mCi (111 până la 740 MBq). iar rinichii sunt fotografiaţi timp de 20 până la 30 de minute. GFR este calculat printr-o metodă cantitativă folosind o combinaţie de imagistică şi numărare a radioactivităţii în probele de ser şi urină. Eficienţa normală de extracţie este de 20% (80 până la 140 ml/min).



Technetium (V) Pentetate

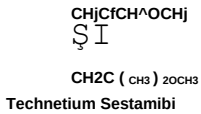
Technetium f^Tc) Globule roşii (autologe). O reacţie sterilă vi.il care conţine citrat stanos (kit Ultratag RBC) este utilizată pentru a radiomarca globulele roşii (RBC) ale unui pacient cu pertechnetat de Tc-99m. Pe scurt, sângele pacientului (de la 1 la 3 ml) este extras cu acid citrat dextroză (ACD) sau heparină (100 de unităţi) utilizate ca anticoagulant. Sângele este etichetat cu numele pacientului şi numărul de spital şi adăugat în flaconul de reacţie steril. După amestecare şi incubare timp de 5 minute, se adaugă hipoclorit de sodiu (6 mg) în flacon pentru a oxida ionii stanişi în exces (Sn^{+2}) la ioni stannici (Sn *"). Se adaugă un tampon citrat pentru a ajusta pH-ul la aproximativ 7,4. Apoi. Se adaugă 30 mCi (1,110 MBq) de pertechnet Tc-99m la soluţia din flacon şi se amestecă şi se incubează timp de 20 de minute. Fără pregătire suplimentară, pacientul primeşte o injecţie intravenoasă de 25 mCi (925 MBq) din propriile eritrocite radiomarcate.

Trei studii diferite pot fi efectuate după injectarea Tc-RBC. În primul rând, studiul ventriculogramei cu radionuclizi pentru evaluarea funcţiei cardiace se poate face ca şi în cazul albuminei Tc-99m (discutat ahovc). Utilizarea Tc-RBC este considerată tehnica superioară deoarece celulele roşii Tc-99m rămân în volumul sanguin circulant, în timp ce albumina Tc-99m se scurge în spaţiile extracelulare. Această scurgere creşte radioactivitatea de fond în jurul inimii şi contribuie la degradarea imaginii fondului de sânge. În al doilea rând, Tc-RBC sunt utilizate pentru localizarea neinvazivă a locului preoperatoriu al sângerării gastrointestinale active (Gl) . Pacienţilor li se injectează propriile lor eritrocite Tc. care rămân în fluxul circulant suficient de mult pentru a se extrava şi se acumulează în lumenul urlator la locul sângerării. Utilizarea finală a Tc-RBC este de a evalua splina după traumatism sau de a confirma o splină accesorie sau de a studia

eritrocitelor îmbătrânite prin căldură .

Tehneţiu f^Tc) Sestamibi Injecţie. O soluţie sterilă, incoloră de sestamibi este sintetizată prin reacţie cu pertechnetat de Tc-99m după reducerea cu o sare stanoasă. Structura precisă a complexului de tehneţiu este Tc- 99m (MIBI) $_h$ [1]. unde MIBI este 2-melhoxiizobutil izonitrilc. Acesta a fost primul agent etichetat cu Tc-99m introdus pentru a înlocui talosul (: „ ^{l}Tl| clorură pentru imagistica de perfuzie miocardică . Timpul de înjumătăţire mai scurt al Tc-99m (6 ore) decât offl- 201 (73 ore) permite administrarea unei doze mai mari, ceea ce oferă o calitate mai bună a imaginii. O altă diferenţă majoră faţă de Tl-291 este mică. „ redistribuţia" sau mişcarea din miocard înapoi în fluxul sanguin. Această legare a citosolului a sestamihi permite mai multă flexibilitate în timpul imagisticii, deşi necesită, de asemenea, injecţii separate de sestamibi la stres şi la repaus, ceea ce creşte costul acestei metode.

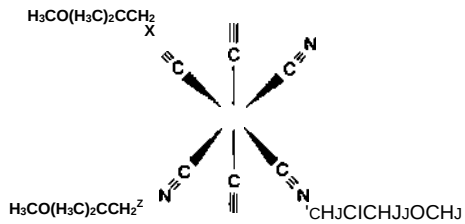
Ceilalţi radiotrasori utilizaţi în prezent pentru a evalua perfuzia miocaralâ includ Tl-201 şi Tc-99m tetrofosmin. Studiile de perfuzie miocardică - compară, de obicei, imaginile de „stres" sau creşterea fluxului sanguin cu imaginile de repaus. Tatăl poate fi produs prin mijloace fizice (bandă de alergare, bicicletă sau vasodilataţie farmacologică (cu dipiridamol, adenozină sau dobutaminc). Miocardul cu aport arterial redus semnificativ poate părea să aibă un flux normal de fcJ în timpul repausului . chiar şi unul care combină Tl-201 IMi şi Tc-99m-scstamihi (stresul) Indicaţii suplimentare IM utilizarea complexului Tc-99m-sestamibi includ acum localizarea preopcrativă a adenomului paratiroidian şi diagnosticul precoce al cancerului de sân.



Technetium Sestamibi

Pertehnetatul de sodiu de tehneţiu (" $^{m\ Tc).}$ Pertehnetatul de sodiu de tehneţiu este o soluţie sterilă, incoloră, care conţine pertehnetatul de sodiu (Na ^{l} *'"TcO. $_1$) în sah normal (0,9% NaCl), obţinută prin eluarea generatorului steril de Mo-M 99m. raza şi sarcina similară cu cele ale iodurii» (I), se concentrează în tiroida, glandele salivare, stomacul şi plexul coroid din creier.

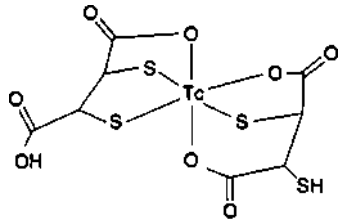
care perturbă bariera hemato-encefalică (ic, tumori, abcese, accidente vasculare cerebrale). Spre deosebire de ionul de iodură. ionul pertechnetat nu este convertit în hormon tiroidian ci doar prins. Nodulele tiroidiene pot părea nefuncţionale, cu puţin sau deloc radiotrasor prezent. Aceşti noduli nefuncţionali au o probabilitate de aproximativ 20% de a fi canceri şi, în general, necesită biopsie. Pacientul primeşte o injecţie intravenoasă de 5



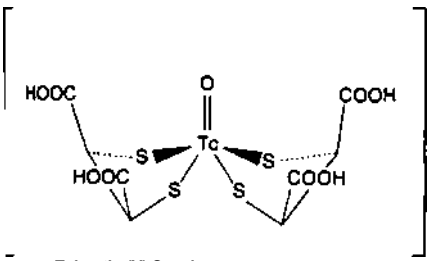
până la 10 mCi (185 până la 370 MBq) de pertechnetat de Tc-99m şi se obţin imagini ale tiroidei la 0 până la 20 de minute după injectare. Doza obişnuită pentru celelalte proceduri imagistice este aceeaşi pentru diverticulul Meckel şi glandele salivare, iar pentru imagistica tumorii cerebrale se utilizează 20 mCi (740 MBq).

Tetneţiu (^{93m} Tc) Succimer injectabil. O soluţie sterilă, fără culoare de succimer (acid 2,3-dimercaptosuccinic) este complexată cu pertechnetat de Tc-99m după reducerea cu o sare stanoasă la pH acid. Structura precisă a succimerului Tc-99m illl) este necunoscută: totuşi. Moretti et al." au sugerat mai jos structura posibilă. Succimerul Tc-99m este foarte util pentru demonstrarea funcţionării parenchimului renal, deoarece aproximativ 40% din doză este legată de cortexul renal la o oră după injectare. Pacientului i se injectează 5 mCi (185 MBq) de suc Tc-99m. şi mai multe imagini pot fi evaluate la 4 ore mai târziu. traumatisme renale, mase renale (de exemplu,

tumori, chisturi) și succimerul Te-99m este agentul de diagnostic de elecție la copiii care au infecții cronice ale tractului urinar, dacă pH-ul este ajustat la 8,0 până la 8,5, un complex de ^{succimer} este ^{util}. au propus următorul „troclur pentru succimer Tc-99m (V).



Technetium (III) Succimer



Tehnețiu (V) Succimer

tehnețiu f^Tc) Injecție de coloid de sulf. Injecția de coloid Tcchnc- M-nlfur este o dispersie coloidală sterilă, opalescentă de sulf, o unitate de structură construită din molecule poliurice și ioni (micele) radiomarcați cu Tc-*9m penechnetat format prin încălzirea în clorhidric diluat de.

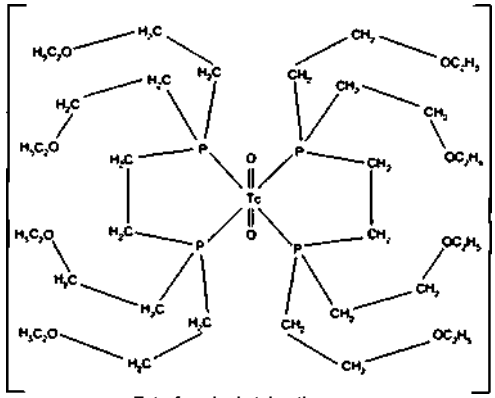
clcs. Dimensiunea particulelor coloidului este de 0,1 până la 3 yum. După injectarea intravenoasă a 5 până la 10 mCi (185 până la 370 MBq) de coloid de sulf Tc-99m, produsul radiofarmaceutic este eliminat rapid din sânge de către celulele RE ale ficatului, splinei și măduvei osoase. Absorbția coloidului de sulf Tc-99m depinde de rata relativă de perfuzie a sângelui și de capacitatea funcțională a celulelor RE. La pacientul normal. 85% din radiocoloidul este fagocitat de celulele Kupffer din ficat. 7,5% de splina, iar restul de maduva osoasa, plamani si rinichi. Studiile imagistice ale măduvei osoase sunt efectuate la o oră după injectarea a 10 mCi (370 MBq) de Tc-99m-coloid cu sulf. Măduva osoasă normală va prelua radiocoloidul, dar măduva osoasă bolnavă apare ca defecte „rece" la pacienții cu depozite tumorale în măduvă. Coloidul Tc-99m-sulf este utilizat ca agent secundar în

RADIOCHIMIA FLUORULUI

Radioizotopul util al fluorului pentru imagistica organelor este fluorul -18. Fluorul-18 este produs într-un ciclotron prin reacția nucleară ^{I} *O(pn) ^{I8F}. Fluorul-18 (im = 109 minute) se descompune prin captarea electronilor și emisia de pozitroni în oxigen-18 cu emisii de raze y de 511 keV (194%). Fluo rine-18 poate fi atașat la un număr de molecule active fiziologic și. cu puterea mare a legăturii CF, pare a fi o etichetă foarte utilă pentru radiofarmaceutice. [15] Producția de radiotrasori implică căi sintetice relativ complicate, totuși, iar prepararea compușilor cu activitate specifică înaltă prezintă multe probleme. Timpul scurt de înjumătățire al fluorului-18 face necesară finalizarea procedurii de sinteză și purificare în 3 ore. În - consecință. este necesar un sistem chimic separat (tip cutie neagră) pentru fiecare compus. Chimia fluorului este complicată, dar unii compuși pot fi fluorurați prin reacții de schimb „*F~ și fluorurare directă cu fluor elementar (^{IH}F;): de asemenea, compușii cu un inel aromatic pot fi fluorurați prin mai multe reacții sintetice . Balz-Schiemman și câteva reacții înrudite.

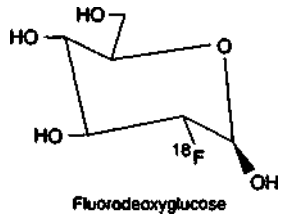
imagistica hepatică și splinei dacă coloidul Tc-99m-albumină nu este disponibil. Este folosit ca agent principal, totuși, pentru studii GI, cum ar fi refluxul gastro-esofagian (GER) și golirea gastrică a alimentelor solide. Imagistica de reflux gastroesofagian este efectuată după ce pacientul a înghițit suc acid de portocale amestecat cu Tc-99m-coloid cu sulf. Pacienții normali nu au RGE. Se pare că acest studiu are o sensibilitate de 90% în detectarea RGE. Imagistica de golire gastrică este efectuată după ce pacientul înghite alimente solide (de exemplu, omletă sau clătite) radioladate cu coloid de sulf Tc-99m. În general, intervalul normal de golire gastrică este mai mic de 90 de minute pentru alimente solide.

Tehnețiu (^Tc) Tetrofosmină injectabilă. O soluție sterilă, incoloră de tetrofosmină este complexată cu pertechnetat de Tc-99m după reducerea cu o sare stanoasă. Structura precisă a complexului de tehnețiu este prezentată mai jos. [1 ' 1 "]Formularea matriței conține gluconat pentru a forma un chelat de tehnetiu (V) slab pentru a menține tehnețiul în starea de oxidare (V) pentru transcclație pentru a forma complexul de tehnețiu (V)-tetrofosmină. Tehnețiul (V)-tetrofosmină este un alt complex cationic de Tc-99m care determină clorură viabilă (" . Captarea miocardică a acestui agent la om este de aproximativ 1,2% la 5 minute după injectarea intravenoasă și scade la 1,0% la 2 ore. Acest agent a fost mai puțin specific pentru detectarea ischemiei (66%) decât clorura TI-201 (77%) într-un studiu mic (252 de pacienți). Se pare, totuși, să aibă o curățare rapidă prin organele neținta (ficat) și, prin urmare, mai puține probleme de imagistică de fundal ridicat.



Tetrofosmin de tehnețiu

Fluor C [a] F)-2-Fluor-2-Deoxi-D-Glucoză. Singurul produs radiofarmaceutic F-18 disponibil în prezent este fluorinc (^{18} ^{F})-2-fluor-2-deoxi-D-glucoză (F-18 FDG). Structura precisă a F-18 FDG este prezentată mai jos. Este singurul agent PET aprobat de FDA. Hamacher și colab. [16] a introdus metoda actuală de sinteză a F-18 FDG prin fluorurare nucleofilă. Utilizarea acestui radiotrasor pentru imagistica de diagnostic în oncologie a crescut dramatic în ultimii câțiva ani. Este folosit și ca agent de viabilitate miocardică și în evaluarea tulburărilor convulsive. [17] Rata glicolitică ridicată a multor neoplasme în comparație cu cea a țesuturilor înconjurătoare facilitează imagistica tumorală cu acest analog de glucoză . Datorită distribuției anatomice pe scară largă a metastazelor, o tehnică de imagistică a întregului corp care utilizează un radiofanacutic specific tumorii este foarte utilă pentru detectarea și cartografierea tumorii pentru a evalua extinderea și - activitatea metabolică relativă a bolii.



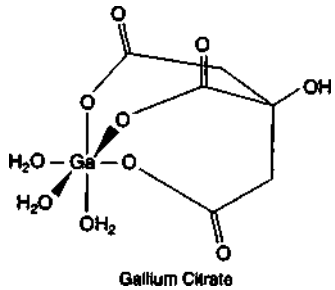
Fluorodeoxyglucose

RADIOCHIMIA GALUUM

Singurul radioizotop de galiu care este utilizat în prezent este gal)iu-67. care este produs într-un ciclotron prin bombarea protonilor a unei ținte de metal zinc printr-o reacție nucleară ^{M}Zn(p.2n)" ^{7}Ga. Galiul-67 (r_w = 78,2 ore) se descompune prin electroni

captarea la zinc-67 stabil cu emisii principale de raze y de 93 keV (38%). 185 keV (24%). și 300 keV (16%). Radiotrasorul este izolat prin dizolvarea țintei în acid clorhidric urmată de extracția cu eter izopropilic a galiului-67 din zinc și alte impurități. Galiul-67 este extras înapoi din eterul izopropilic în acid clorhidric 0,2 M, evaporat la sec și dizolvat în acid clorhidric 0,05 M steril, apirogen. Galiul este un element amfoter care acționează ca un metal la pH scăzut, dar formează hidroxizi insolubili atunci când pH-ul crește peste 2,0 în absența agenților de chelare. La pH ridicat. hidroxidul de galiu acționează ca un nemetal și se dizolvă în amoniac sub formă de galați. Galiul formează compuși cu stări de oxidare + 1. +2. și +3; totuși, numai starea Ga* ' este stabilă în soluții apoase.

Galiu C^Ga) Citrat. Complexul de galiu (111)-citrat este format prin adăugarea cantității necesare de citrat de sodiu (0,15 M) la clorură de galiu (111) și ajustând pH-ul la 4,5 până la 8,0 cu hidroxid de sodiu. Structura propusă a citratului de galiu (^{67}Ga) este prezentată mai jos. ^{6}Pacientul primește o injecție intravenoasă de 5 până la 10 mCi (185 până la 37(1 MBq) de citrat de galiu (^{67}Ga), iar imaginile întregului corp sunt apoi obținute la 24, 48 și 72 de ore după injectare. Galiul se localizează la locurile de inflamație sau infecție, precum și este utilizat într-o varietate de stadializare a tumorilor în practica clinică și de evaluare a recidivei. limfoamele. Galiul se localizează în mod normal în ficat și splină, os, rinofaringe, glandele lacrimale și țesutul mamar. În consecință, pacientul poate avea nevoie de un laxativ și/sau de clisme pentru a evacua această radioactivitate radioactivitatea liului și-a limitat utilizarea clinică.



Gallium Citrate

RADIOCHIMIA IODULUI

Radioizotopii utili ai iodului pentru imagistica de organe la: iod-131 și iod-123 datorită caracteristicilor lor fizice dezirabile, Iodin-131 este obținut dintr-un reactor cu producție de telur-131. Este format din rexiunea nucleară ^{2}-' ^{5}U(n.fisiune) ^{l} ' ' Te sau ^{1}'"Tc(n,gamma) ^{l} ' ^{1}Te. Thee: lurium-131 dm = 25 minute) se descompune prin /3-particule cmi- sion la iod-131. Iodine-131 *de* zile = stabilă (t.04? xenon-131, cu cinci emisii yrz semnificative de 80 până la 723 keV. Raza y majoră de 364 kA (82%) asigură o bună penetrare în țesut pentru imaginea organului;

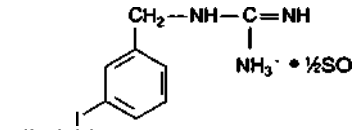
Proprietățile nedorite ale iodului-131 sunt doza mare de radiație de la particulele *0* , timpul de înjumătățire lung și imaginea slabă produsă de razele y de înaltă energie. Iodul-123 *(t'A* = 13,3 ore) se descompune prin captarea electronilor la teluriu-123. cu o emisie principală de raze y de 159 keV (83%). ceea ce îl face radioizotopul ideal de iod pentru imagistica organelor datorită eficienței crescute de detecție și radiatronului redus pentru pacient. Iodul-123 este produs într-un ciclotron care bombardează o țintă de antimoniu metalic cu *o* particule conform „s'Sh (reacția ajnl'si sau o țintă de iod cu protoni de înaltă energie prin reacția nucleară „jjHpJnl'jj . Xenonul-123 se descompune prin captarea electronilor12 și produce relativ scump la iod. Are disponibilitate limitată pentru compușii de marcare radioactivă Iodul este în grupa VIIB cu ceilalți halogeni (fluor, clor, brom și astatin), compușii de iod sunt cunoscuți cu cel puțin cinci stări de oxidare diferite: totuși, în medicina nucleară, stările de oxidare -1 și + I sunt cele mai importante pentru oxidarea studiile tiroidiene și, atunci când se obține într-o soluție fără reductor (fără tiosulfat de sodiu), este compusul de pornire pentru marcarea radioactivă a majorității radiofarmaceutice iodate. '* Înlocuirea hidrogenului aromatic în sistemele romantice activate este utilizată pentru etichetarea proteinelor, iar iodul electrofil (I') poate fi generat de o varietate de elemente oxidante. incluzând *(a)* cloraminc-T (V-cloro-p-toluen sul-I«midel sodiu, *(b)* oxidarea enzimatică a lui I (lactoperoxi- isc) și *(c)* iodogen 1.3,4.6-tetraclora-3a-6a-difenil-pbcoluril). Molecula de iodare reală depinde de agentul de oxidare, dar este probabil HOI sau $_{H2OI}^{+}$.

Produse radiofarmaceutice cu iod

sulfat de lobenguan C ^{3,} *D injectabil (sulfat de 1-131-metaiodo-benzilguanidină).* sulfatul de lobenguan este ra- 5o!marcat printr-o reacție nucleofilă izotopică catalizată cu Cu *. Este o arilalchilguanidină radioiodata și ■ asemănătoare cu medicamentul antihipertensiv guanetidina și cu neurotransmițătorul norepinefrină. Structura propusă (sulfatul de mbenguanc ('"I) este prezentată mai jos. Iodul-123 este utilizat pentru a radiomarca acest trasor și poate avea proprietăți imagistice mai favorabile . Tumorile funcționale ale coloanei suprarenale (feocromocitoame) și tumorile neuroendocrine (neuroblastom) pot fi localizate pe I-1idioguancmeralzy-131. ('"I-MIBG) imagini, deoarece țesutul anormal: ui lac radiofarmaceutic și prezintă o utilitate crescută în imagine. '" Studiile de intervenție cu medicamente la animale, reserpina inelă, au demonstrat că '"I-MIBG cn-.71 neuronii adrenergici și celulele cromafine printr-un mecanism activ de transport până la stocarea granularelor în catecholarene.

Neuroblastomul este o tumoare malignă a sistemului simpatic , care apare cel mai adesea la copii. Mor este de origine a creastei neurale si este format din celule care formeaza si anume sistemul nervos simpatic, numit *simpaticogonie.* că nitrat în medula suprarenală și multe alte părți ale metastazelor Jy pot fi găsite în ficat (stadiul IV) și

în ganglionii limfatici regionali, os, măduva osoasă și țesuturi moi. După un raport inițial al lui Kimmig ct al. ^{20} de absorbție a '"I-MIBG în neuroblastom, utilizarea cu succes a acestui trasor a fost descrisă de alții. Captarea crescută a „'I-MIBG este atât de specifică tisulară, încât poate stabili diagnosticul de neuroblastom la un copil cu o tumoare de origine necunoscută. Pacientul este tratat cu soluție Lugol (până la 40 mg/zi) cu 24 de ore înainte și cu 4 până la 7 zile după administrarea radiofarmaceuticului, pentru a bloca captarea tiroidiană a IMI* liberă · injectare intravenoasă 0,3 până la 0,5 mCi (11 până la 18,5 MBq și pacienții sunt fotografiați 24, 48 și 72 de ore mai târziu, pacientul primește un agent de imagistică renală pentru o mai bună localizare a tumorii suprarenale).



sulfat de lobenguan

de iod de sodiu C [23] D. **Indicațiile majore pentru imagistica tiroidiană cu iodură de sodiu ([125] I) sunt preevaluarea morfologiei tiroidei, pentru țesutul tiroidian ectopic (de exemplu, lingual sau mediastinal) și pentru țesutul tiroidian subslernal. Când nodulii tiroidieni sunt evaluați pentru un posibil cancer tiroidian. [I2] -'I are un avantaj față de scanările pertechnetate Tc-99m, deși 1-123 este mai scump. Acest lucru se datorează faptului că celulele canceroase tiroidiene păstrează uneori capacitatea de a prinde, dar nu de a procesa în continuare, iodul în hormonul tiroidian. Spre deosebire de io - dine. Tc-99m pertechnetat este prins doar de tiroida si intr-un nodul poate da falsa impresie ca un nodul nu este canceros. Pacientul ține post înainte de a primi o doză orală de 0,4 mCi (15 MBq) de iod de sodiu ([125] I). Se obțin imagini ale tiroidei și zonei înconjurătoare la 4 până la 6 ore după ingestie.**

Iod de sodiu C [3] "!) Oral (Solutie sau Capsula). **Pacientul cu cancer tiroidian primește o doză orală de 5 până la 10 mCi (185 până la 370 MBq) de iodură de sodiu („I). care se localizează în țesutul tiroidian rezidual după tiroidectomie „totală" și metastaze tiroidiene funcționale din carcinomul tiroidian. Imaginile întregului corp au fost obținute la 48 până la 72 de ore. metastaze regionale sau la distanță pentru terapia cu doze mari de 150 mCi (5,550 MBq) pentru carcinomul tiroidian. Orice medicament cu hormoni tiroidieni trebuie întrerupt timp de 2 săptămâni (T) sau 4 săptămâni (T 4). doza apy, pentru a permite stimularea maximă a țesutului tiroidian.**

RADIOCHIMIA INDIUULUI

Cel mai util radioizotop al indiului este indiul-Ill, care este produs într-un ciclotron prin bombardarea cu protoni a unei ținte cu cadmiu metalic de [1 II] Cd(p.2n)" [1] reactie nucleara.

Indiul-111 *(t\n* = 67,4 ore) se descompune prin captarea electronilor la cadmiu-111 stabil, cu emisii principale de raze y de 172 keV (91%) și 247 keV (94%). Radiotrasorul este izolat prin dizolvare în acid clorhidric pentru a forma „in-clorură și separat de cadmiu și alte impurități prin mai multe etape de dizolvare și extracție. Ultima extracție se face cu eter izopropilic, evaporându-se la sec, și dizolvând în soluție sterilă, apirogenă 0,05 M de acid clorhidric, dar cu valență mai mică sunt descrise în stare apoasă de acid clorhidric. instabile și sunt oxidate rapid la ardezia trivalentă, în soluție acidă, sărurile de indiu sunt stabile la pH scăzut, dar sunt hidrolizate (peste pH 3,5) pentru a forma un precipitat de hidroxid de dium sau trioxid de indiu, totuși, dacă este complexat cu un agent de chelină de sodiu mai puternic, cum ar fi acidul hidroxilic. (oxină) sau acidul dietilentri aminepentaacetic (DTPA) sunt radiomarcați cu indiu prin utilizarea unor compuși denumiti *agenți chelatori bifuncționali* care pot lega ioni metalici și pot fi atașați la alte molecule. un exemplu este anhidrida ciclică a DTPA.

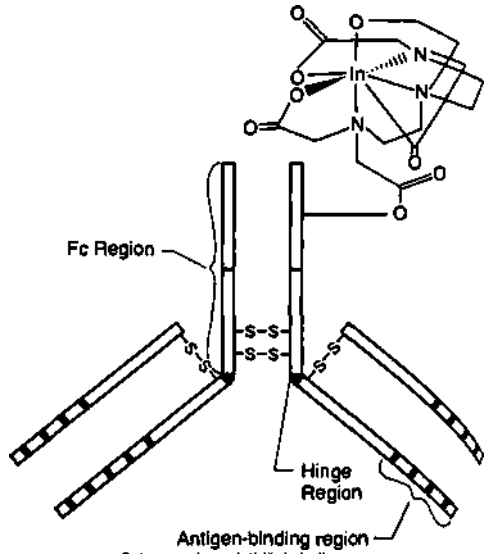
Indiu Radiofarmaceutice

Injectare de clorură de indiu C"In). Clorura de indiu (III) este o soluție sterilă, incoloră, care este radiomarcată cu soluție de acid clorhidric indiu-l Ilina (0,05 M) și are un pH de 1,5. Este utilizat în principal pentru radiomarcarea altor compuși pentru utilizare în cisternografie și etichetarea celulelor albe din sânge este recomandată în special pentru studiile de etichetare a cancerului monostatic și metastatic. Dacă acest agent este injectat intravenos pentru uz clinic, sângele pacientului trebuie să fie extras în seringa care conține radiofarmaceutic pentru a tampona agentul la un pH mai ridicat pentru a elimina senzația de arsură la injectare în măduva osoasă se explică probabil prin capacitatea sa de a se comporta metabolic ca fierul și totuși de a nu fi încorporat în hemoglobina din RBC din măduva osoasă. Receptorii de transferină au fost sugerați ca mijloc de localizare, dar nu au fost dovediți în acest moment.

Indium C"!n) Capromab Pendetide.Indium capromab pendetide este un nou radiotrasor pentru stadializarea pacienților cu cancer de prostată nou diagnosticat și pentru cei cu suspiciune de recidivă, dar cu o localizare negativă cu o evaluare standard.

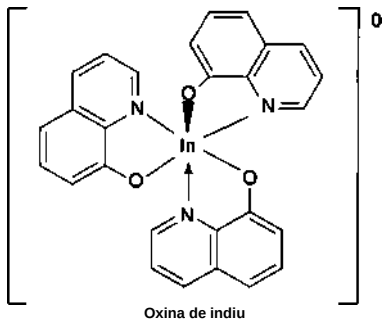
Indiu f'In) Oncoscint CR/OV (Satumomabpende- tide). Structura simplificată a satumomabpendetidei de indiu ([1] "In) este prezentată mai jos. Anticorpii [sunt un] grup eterogen de proteine izolate din serul uman și animal și se numesc *imiminoglabuline.* Aceștia sunt împărțiți în clase pe baza diferențelor de structură și proprietăți biologice și sunt alocați claselor majore numite IgG (80%) IgG și IgA (IgA.%) (IgM). 10%) Toți anticorpii au o structură generală formată din două lanțuri grele

(MW —55.000) și două lanțuri ușoare (MW —20.000) de coproteine gly. ținute împreună prin legături disulfurice. Multe tumori exprimă pe suprafețele lor markeri antigenici care permit detectarea cu anticorpi marcați radioactiv. Anticorpii sunt produși de limfocitele B și celulele plasmatice sensibilizate la un antigen. Tehnologia hibridomului permite fabricarea unor cantități mari de anticorpi direcționați împotriva antigenelor specifice. Anticorpii diagnostici sunt de două tipuri: policlonali și monoclonali . Fiecare lanț are o regiune variabilă pentru legarea antigenică și o regiune constantă pentru fixarea complementului. Anticorpii policlonali includ numeroase specii de anticorpi de alfinitate variabilă pentru suprafețele de legare la antigen. Anticorpii monoclonali sunt generați dintr-o clonă a unei singure celule producătoare de anticorpi și au afinitate uniformă pentru detectorul lor antigenic. [1] Anticorpii monoclonali sunt produși prin imunizarea unui șoarece cu material purificat de pe suprafața celulei tumorale umane. (A se vedea capitolul 7 pentru informații suplimentare.) Antigenul utilizat în Oncoscint CR/OV este o glicoproteină - 72 asociată tumorii (TAG-72), o glicoproteină cu greutate moleculară mare exprimată de carcinoamele colorectale și ovariene. [3] ' Radiomarcarea anticorpului monoclonal Oncoscint CR/OV a fost dezvoltat de Rodwell [3] ' ca metodă specifică locului utilizând un chelat bifuncțional. Pe scurt, fragmentele carbohidrate de pe anticorpul monoclonal (regiunea constantă F) sunt oxidate cu periodat, iar grupările aldehide de pe anticorp sunt reacționate cu grupările «-amino ale acidului glicy 1-lirozi l-lizin-/V-dietil-triaminpentaacctic. Forma Schiffs hase (imină) este stabilizată prin reducere cu cianoborohidrură de sodiu. Ln-111 este chelat la o moleculă de carbohidrat DTPA atașată la regiunea constantă a anticorpului monoclonal. Specificitatea imagistică cu anticorpi radiomarcați pentru turnon o depășește pe cea a studiilor cu citrat de galiu ([M Ca).] Totuși, au fost raportate locuri de captare nespecifică, cum ar fi răni chirurgicale recente, colon inflamat, fractură osoasă și stoma de colostomie normală. O nouă metodă de etichetare cu Tr-99m a fost aprobată recent de FDA.



Satumomabpendetidă de indiu

Indiu ("in) oxină (8-hidroxichinolină). Complexul **in dium (111)-oxină poate fi format prin adăugarea cantității necesare de sulfat de 8-hidroxiqtiinolinc la clorură de indiu (111) și ajustând pH-ul la 6,5 Io 7,5 cu tampon HEPES de indiu (HEPES) de** $^{minut\cdot}$ **este prezentată mai jos Pacientul are 45 până la 90 mL de sânge pentru un proces in vitro de 1,5 până la 2 ore de •«panning și marcarea elementelor celulare precum leucocitele sau trombocitele sunt dobândite la 2 până la 48 de ore după reinjectarea celulelor marcate pentru a se confirma prezența11 Această tehnică a înlocuit imagistica cu galiu f^Ga) pentru infecția acută, datorită unei mai mari specificități și a unei calități mai bune a imaginii. O altă metodă de radiomarcare a leucocitelor care a devenit populară folosește Tc-99m-HMPAO (hcxamctylpropylcncamine oxime). În cele din urmă, indiul ("In (trombocitele marcate cu - sunt folosite pentru a detecta trombozele I, pentru a măsura durata de viață a trombocitelor și pentru a monitoriza succesul transplanturilor de rinichi).**

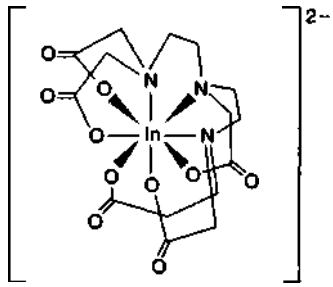


Oxina de indiu

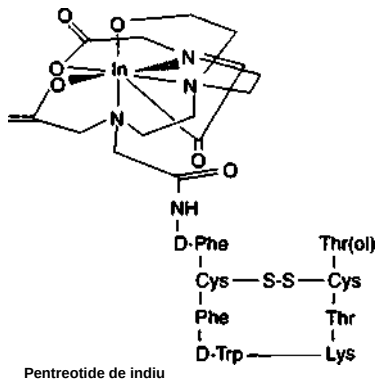
Indiu C"In) Pentetat C"In-DTPA). **Complexul III)-pentetat de indiu este format prin adăugarea cantității necesare de pentetat de calciu sau de sodiu (DTPA) la clorura de iniu (III) și ajustarea pH-ului la 7,0 până la 8,0 cu hidroxid de soliu și/sau acid clorhidric. O structură propusă a pentetatului de indiu (III) este prezentată mai jos.** [6] **Pacientul** este **supus unei puncție lombară în condiții sterile al primește o injecție intratecală de 0,5 la IO mCi (18,5 is.17,0 MBq) de indiu („in) pentetat, care se distribuie în lichidul cefalorahidian (LCR). Imaginile inițiale sunt obținute pentru a asigura o bună injecție intratecală a canalului spinal și CSF sunt dobândite la nivelul canalului spinal. 0.'72 ore pentru a evalua fluxul sau scurgerea LCR din spațiul normal LCR arată că radiofarmaceutic urcă în cisterne bazilare în 2 până la 4 ore și curge peste convexitățile cerebrale în 24 de ore, de la 24 la 72 de ore, ar trebui să existe o curățare graduală a plexului cisternic hidrocefalie, deoarece este un flux anormal de LCR în ventriculii laterali ai creierului în această boală. Există, de asemenea, o metodă RMN pentru pătrarea acestui tip de hidrocefalie.**

O altă indicație pentru această tehnică este evaluarea unei scurgeri de LCR după o intervenție chirurgicală sau un traumatism. O variantă de evaluare a unei scurgeri este de a pune gajuri de bumbac în nări timp de 24 de ore și de a verifica dacă există radioactivitate anormală pe gajuri.

Indiu ("'in) Pentreotide Injectie. **O structură propusă de indiu (** ^{I} **"In) pentreotide este prezentată mai jos?** [5] **Pentreotide are un agent chelator bifuncțional. DTPA. legat de iK'trcotide. care este un analog cu acțiune prelungită a hormonului uman somatostatina. Somatostatina este un hormon peptidic format din 14 aminoacizi. Este prezent în tractul Gl, pancreas, cortex cerebral, trunchi cerebral și hipotalamus. Deci receptorii de matostatina au fost găsiți pe multe celule de origine neuroendocrină. Tumorile neuroendocrine sunt mici și cu creștere lentă, ceea ce le face greu de detectat prin CT sau RMN. Receptorii de somatostatina sunt exprimați în aproape toate tumorile de origine neuroendocrină și pot fi imaginați cu analogul DTPA-octreotidă, care chelați clorura de indiu (III).**



Indium Pentetate



Pentreotide de indiu

Pentreotida de indiu ("In) se leagă de receptorii de somatostatina de pe multe suprafețe celulare de pe tot corpul. Pacientul primește o injecție intravenoasă de 5 mCi (185 MBq) de Intreotidc. iar în decurs de o oră, radiofarmaceuticul se difuzează în spațiul lichidului extracelular și se concentrează în tumorile care conțin un număr mare de receptori de somatostatina. Imaginile întregului corp sunt obținute la 4 până la 48 de ore după injectare pentru a localiza tumora primară și locurile metastazelor. Desigur . glanda pituitară, glanda tiroidă, ficatul, splina, rinichii. vezica urinară și. la majoritatea pacienților, intestinul este vizualizat pe imagine.

RADIOCHIMIA TALIUULUI

Singurul radioizotop util al taliului este taliul-201. care este produs într-un ciclotron prin bombardarea cu protoni a unei ținte metalice de taliu printr-o reacție nucleară -'"TKp.Jnf'Pb . Plumbul-201 ***(i,,,*** **= 9,4 ore) este lăsat să se descompună prin captarea electronilor la Tl-201. Tliallium-201 (r,^ = 73,0 ore) se descompune prin captarea electronilor la mcrcury-201 stabil, cu emisii principale de raze y de 135 keV (2%) și 167 keV (8%). și raze X fiice cu mercur-201 de 68 până la 80 keV (94,5%), toate putând fi utilizate pentru imagistica organelor. Ținta de taliu este dizolvată în acid clorhidric, iar Pb-201 este izolat din taliu-203 prin cromatografie pe coloană de schimb ionic. Plumbul-201 (** $^{:ll}$ **Pb) este lăsat să se descompună pe coloană la Ihallium-201. Taliul-201 (*** $^{(}$ **"Tl) este îndepărtat din coloană prin schimb de ioni, iar sarea clorură se formează prin adăugarea de acid clorhidric și evaporarea la sec. Apoi pH-ul este ajustat la 4,5 până la 7,0 cu hidroxid de sodiu și sarea este sterilizată. Soluția se face izotonică cu clorură de sodiu care conține alcool benzilic.**

Produse radiofarmaceutice cu taliu

Taliu f^Tl) Clorura. Clorura de taliu este singurul produs radiofarmaceutic al taliului-201 utilizat în prezent. Cele mai frecvente utilizări clinice ale acestui radiotrasor sunt pentru evaluarea perfuziei miocardice și a viabilității miocardice . În ultimii ani, talliuni-201 a fost folosit și pentru a evalua o varietate de tipuri de cancer, precum și hiperparatiroidismul .

Cercetările folosind microsfere radiomarcate cu voluntari umani au demonstrat că distribuția miocardică a clorurii tale (I) se corelează cu perfuzia regională a sângelui. Acumularea de clorură de taliu (-Ol ^{Tl}) în miocite necesită un mecanism intact de pompă de sodiu-potasiu în membrana celulară. Acumularea în țesutul miocardic reflectă, prin urmare, țesutul viabil, precum și fluxul de sânge către țesutul miocardic. În schimb, în studiile de imagistică clinică, zonele de infarct miocardic (cicatrice care nu sunt viabile) sunt vizualizate ca zone neperfuzate („reci"). Deși radiotrasorii de perfuzie miocardică pe bază de Tc-99m (sestamibi și tetrofosmin) sunt legați în cea mai mare parte în celula inimii. Tl-201 se deplasează continuu, pasiv, înapoi din celule. Acest fenomen se numește *redistribuire a taliului.*

În prezent, testul cel mai frecvent efectuat în toată medicina nucleară este evaluarea pentru îngustarea semnificativă a arterelor coronare. Pentru a face acest lucru, pacientul se supune fie unui „stres" fiziologic (exerciții pe banda de alergare), fie unui „stres" farmacologic cu o perfuzie intravenoasă cu un vasodilator (dipiridamol sau adenozină), în funcție de condiția fizică. La stres maxim, pacientului i se injectează 2,0 până la 4,0 mCi (74 până la 148 MBq) de clorură tală (I), care se localizează în mușchiul inimii (miocard), proporțional cu fluxul sanguin regional și viabilitatea celulelor. „Testul de stres" accentuează anomalia perfuziei miocardice, deoarece zonele cu îngustare arterială semnificativă nu pot răspunde la cerințele crescute ale fluxului sanguin de stres, la fel ca arterele normale. Imaginile inimii sunt obținute imediat după stres, iar miocardul deteriorat prezintă o absorbție mai mică de clorură de Tl-201 decât mușchiul normal al inimii din jur. La patru ore după stres, pacientul se odihnește

injectat cu 1,0 mCi (37 MBq) de clorură Tl-201 pentru a furniza informații în condiții normale. Un exemplu este prezentat în Figura 13-7.

RADIOCHIMIE XENON

Radioizotopul util al xenonului pentru imagistica organelor este xenonul-133. Xenonul-133 este produs într-un reactor nuclear ca produs secundar al fisiunii uraniului prin reacția nucleară $^{\cdot este}$ l(i fisiunea) ^{1} "Xc. Xenon-133 d|« = 5,3 zile) se descompune prin /J- emisia de panicule la emisia de cesiu. (36%) . și emisia scăzută de raze y (36 de raze y/100 de dezintegrare) ar fi xenon -127, care nu este disponibilă și nu este rentabilă.

Xenon Radiofarmaceutice

Xenon f^Xe) Gaz. Gazul xenon radioactiv este furnizat la presiune standard și la temperatura camerei într-un flacon de sticlă sepiuin-sealcd (2 ml) în doze de 10 până la 20 mCi (370 lu 740 MBq). Acest flacon de sticlă poate conține aer atmosferic sau un amestec de 5% xenon și 95% dioxid de carbon și este potrivit pentru inhalare de către pacient pentru evaluarea diagnostică a funcției pulmonare și imagistică. Procedura generală constă în amestecarea gazului xenon-133 în aer sau în sistemul de spirometru cu circuit inchis de oxigen care eliberează gazul radioactiv și reinspirarea amestecului de gaze. Studiul de inhalare constă în faze de echilibru și spălare, cu palienii stând sau în decubit dorsal. În studiul de spălare, pacientul expiră gazul xenon-13.3 într-o capcană de cărbune activat pentru a preveni expunerea tehnologului. Imaginile sunt obținute în mod continuu timp de aproximativ 10 minute cu camera gamma (ynj'). În studiul de echilibru normal, există o distribuție inițială omogenă a gazului radioactiv în plămâni. În faza de spălare, gazul xcnon-133 se eliberează ușor din plămâni. În studiul anormal, arcul inițial în plămâni a xenonului-133 este, de asemenea, întârziat și întârziat de fluxul de gaze anormale. constatările de ventilație adaugă informații semnificative în evaluarea emboliei pulmonare (cheaguri de sânge în plămâni) atunci când sunt combinate cu rezultatele unui studiu de perfuzie a sângelui pulmonar cu albumină agregată Tc-99m.

AGENȚI DE CONTRAST RADIOLOGIC

Un tllm fotografic care conține o imagine radiografică este denumit în mod corespunzător o *radiografie,* deși este denumit în mod obișnuit o *rază S* sau un *film.* Diferența relativă dintre zonele luminoase și întunecate de pe o imagine radiografică renunță la ceea ce se numește *contrast radiografic.* Tradilimul imagini radiografice ale corpului, cum ar fi scheletice, abdominale . și radiografiile toracice, au cinci densități radiografice: a

(gaz) densitate. Densitatea tat, densitatea fluidelor (țesuturile moi), densitatea osului (calciu) și densitatea metalică.

În timp ce studiile radiologice tradiționale „de film" au fost folosite din 1895 și continuă să fie un pilon al imagisticii medicale de diagnosticare, ele au limitările lor. Multe organe și țesuturi ale corpului nu apar bine în - imaginile radiografice tradiționale. De exemplu, ficatul, splina, rinichii, intestinele, vezica urinară și musculatura abdominală au toate densități radiografice foarte asemănătoare și sunt dificil, dacă nu imposibil, de distins unul de celălalt.

Încă din primele zile ale radiologiei, s-a dedicat mult efort dezvoltării de compuși care, dacă sunt înghițiți sau injectați, ar crește contrastul radiografic între diferite țesuturi și organe. Injectarea de aer sau alte gaze în tubul 1Gl din esofag, stomac sau duoden sau într-un tub rectal din colon oferă contrast radiografic crescut pentru evaluarea intestinului; cu toate acestea, informațiile obținute prin această tehnică sunt limitate și au fost dezvoltate substanțe mai opace.

Orice agent sau compus administrat unui pacient pentru a îmbunătăți vizualizarea unui organ sau țesut se numește agent *de contrast* . Agenții de contrast pot fi clasificați ca negativi sau pozitivi. Aerul și alte gaze sunt agenți de contrast negativ, deoarece formează o structură, cum ar fi intestinul. mai translucent . Un agent care crește opacitatea radiografică a unui organ sau țesut este un agent de contrast pozitiv. Majoritatea agenților de contrast utilizați în radiologia diagnostică sunt agenți de contrast pozitivi.

Un agent de contrast ideal ar trebui să aibă următoarele legături proprie: *(a)* disponibilitate rapidă și cost redus; *(b)* caracteristici excelente de absorbție a radiațiilor X la energiile de raze X utilizate în radiologia diagnostică; *(c)* toxicitate minimă și acceptare rapidă de către pacient: *(d)* stabilitate chimică: *(e)* solubilitate ridicată în apă, cu vâscozitate scăzută și fără efecte osmotice semnificative; și *ifl* capacitatea de a fi administrat pentru captarea și excreția tisulară selectivă.

Niciun compus nu are toate aceste caracteristici. Cu toate acestea, bariul sul sort și o varietate de compuși de iod produc un contrast radiologic excelent cu toxicitate scăzută pentru pacient și cost relativ scăzut. Utilizarea compușilor de bariu și iod » agenți de contrast radiologic se bazează pe aspectul lor radiografic și pe distribuția și eliminarea lor din organism. Mediile de contrast sunt utilizate în cantități foarte mari și sunt administrate de obicei într-un timp scurt.

Sulfatul de bariu este un agent de contrast aproape ideal pentru studiile orale și rectale ale tractului Gl. Produce o densitate asemănătoare metalului în studiile radiologice, este ușor disponibil la costuri reduse. și. Shen folosit corect, are morbiditate și moralitate minimă a pacientului. Mulți compuși de bariu solubili în apă obosesc destul de MC. dar sulfatul de bariu este o putere albă insolubilă care se formulează în apă sub formă de suspensie coloidală.

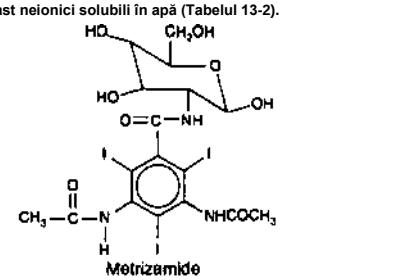
Majoritatea agenților de contrast sunt utilizați pentru a opacifica vasele

de sânge și pentru a crește contrastul în organele solide, cum ar fi minereul hepatic, iodurile organice solubile în apă. Iodul absoarbe razele X foarte ușor la multe niveluri de energie și produce un tip de densitate „calcică" sau „osoasă" în studiile radiografice. Este den- lily. ceva mai puțin decât cel al sulfatului de bariu, este destul de icceptablc.

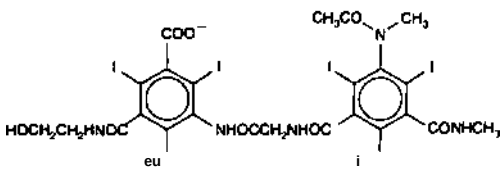
Până în anii 1980. majoritatea agenților de contrast solubili în apă con- ■fUed de săruri triiodate de acid benzoic. În soluție, ele se disociază în două particule, un anion triiodat și un cat-*>11. care constă fie dintr-o sodiu, fie dintr-o metilglucamină
(meglumină) ion. Acești compuși (Tabelul 13-2). cunoscut sub numele de *mediu de contrast high-osmolar* (HOCM). au de fapt trei atomi de iod pentru fiecare doi ioni în soluție, raport de 3:2. Aceștia sunt adesea numiți *agenți de contrast cu raport ionic 1,5* sau *monomeri triiodați.* [26] *Sunt* reprezentați în principal de compuși diatrizoat și iotalamat și găsesc o utilizare frecventă în studiile de urografie și CT cu contrast.

Compușii organici iodați solubili în apă trebuie administrați în concentrații destul de mari pentru a obține un contrast radiologic satisfăcător. Nu este neobișnuit să se administreze 100 ml sau mai mult dintr-o soluție de 60% dintr-unul dintre acești compuși intravenos pentru urografie. O concentrație tipică utilizată pentru studiile intravasculare are o osmolalitate de 5 până la 7 ori mai mare decât cea a plasmei normale. Prin urmare, administrarea acestor agenți poate fi asociată cu efecte osmotoxice, cum ar fi durerea locală, înroșirea feței, greața și vărsăturile. Agenții de contrast triiodați obișnuiți enumerați în Tabelul 13-2 reprezintă ceea ce sunt denumiți în mod obișnuit agenți *ionici sau cu osmolare înaltă* . Sunt relativ ieftine și au fost folosite încă din anii 1960.

Multe cercetări au fost efectuate în dezvoltarea de compuși solubili în apă cu un raport mai mare de iod și particule osmotice. Primul agent de contrast neionic disponibil comercial a fost metrizamida. care se dizolvă în apă într-o formă nedisociată, dând trei atomi de iod pentru fiecare moleculă din soluție și este denumit *agent de contrast cu raportul 3.* Metrizam ide a fost utilizat în principal pentru studii mielografice ale canalului spinal și a fost în mare parte înlocuit cu agenți mai noi. Acest lucru a condus la dezvoltarea dimerilor ionici hexaiodați, cum ar fi ioxaglatul (Hexabrix). și agenți de contrast neionici solubili în apă (Tabelul 13-2).



Metrizamide



eu i
loxaglate

Iopamidol. iohexol. și ioversolul sunt agenți de contrast mai noi „cu osmolar scăzut, neionici" (Tabelul 13-2) și sunt utilizați intens în întreaga lume pentru multe tipuri de studii radiologice. Aceste tipuri de agenți, cunoscuți sub numele de *mediu de contrast cu osmolar scăzut* (LOCM). produc mult mai puține efecte osmotoxice, cum ar fi durerea locală de braț, înroșirea feței, greața și vărsăturile. Ele sunt în general considerate mai sigure decât agenții de contrast triiodați ionici obișnuiți și. în multe locații, le-au înlocuit în practica zilnică. Cu toate acestea, sunt foarte scumpe în comparație cu agenții ionici. În Statele Unite, acestea pot costa de până la 10 până la 20 de ori mai mult decât agenții ionici. [27] - [28]

TABELUL 13-2 Agenți și proceduri pentru diagnosticare imagistică

Agenți de contrast comuni

High-mmolalii)- (1.400 la 2.938 mOsmlcg) ("ionic") agenu.

Conra) W<60'(iotalamat de meglumină) Cotiruy 400 (66,8% iolhitkmatei de sodiu Hypaque 50 (50% diatrizoat de todiu) Hypaqqc 60 (60% diatrizoat de sodiu) Hypaquc 76 (76% diatrizoat de sodiu) (76% diatrizoat de sodiu) Mglumină% diatrizoat90 (diatrizoat de sodiu). diatrizoat de sodiu) Rcnograftn 60 ($2% diatrizoat de meglumină. 8% diatrizoat de sodiu) Rcnograhn 76(66% diatrizoat de meglumină. 10% diatrizoat de sodiu) Reno>.M*(i0(60% diatrizoat de meglumină)

Agenți cu mmolalltY scăzută („nonionie") (290 m 862 mOsm/kg) Amlpaquc tmetrizamidă)

Hcxobrix (loxaghte; acesta este mi ionic hexoiodinoted dimcrj-Guerbct. SA

Isovue iiopamidob- Bracco Diagnostics Omnipaquc (mhexol)—Nycomed Optimy (ioversob—MnIlmckrodt OxihMioxilani-Cook Imaging Ulirusiuliopromidc)—Beriex Laboratories Visipoquc (lodixantil)—Nycomed Xehndul)trix

de contracție biliară utilizați rar Cistob11. Colepax. Tclepoque. Tclcinw (acid topanoic I Cbolehrine. Cholhnil (acid ioccutmic)

Bilopac. Bilopnque. laimopnquc. Tyropaque (tympunoatc sodiu) Bilimiro, Bilimlnn), Onisue. Videobil (iopmnic uetd)

Agenți de contrast uleios și grăsimi volubili (agenți insolubili în Waler) lùhiodol (etil diiodostcaraie/etil monoiodosteurat) Dlonosil (propiliodonă) Lipiodol (ulei de mac iodat)

Agenți pentru imagistica prin rezonanță magnetică (MRl) pe bază de gadoliniu Dourem (gadoterute meglumină) Eiivisl (acid gadoxetic) (IIMlOVIM (gadobtitro!)

Magnes id (gadopentetat dimcgluminc) MultiHancc (gadobentită dhnegluniine)

Omniscan tgadodiomidc)

FroHoncc (gadotcridolJ

OpuMark (gadvversetamidă)

Proceduri radiologice

Radiografie pe film simplu - Studii de rutină ale pieptului, abdomenului și scheletului

Studii de contrast

Studii de bariu — Esofagrama. examinare UGI. SBFT. Fl. și alte examinări specializate ale tractului gastro-intestinal

Noroiuri de contrast insolubile în apă - Limfangiografie și, anterior, bronhografie și mielografie

Studii ale vezicii biliare - Ecografia abdominală și colecistografie, colangiografie intrus cnoih

Studii folosind substanțe de contrast solubile în apă— Urografie excretorie (IVP), venografie, arteriografie, Cl' nnd MRI cu contrast. artrografie. hyMeruvalpingognrphy. și mielografie

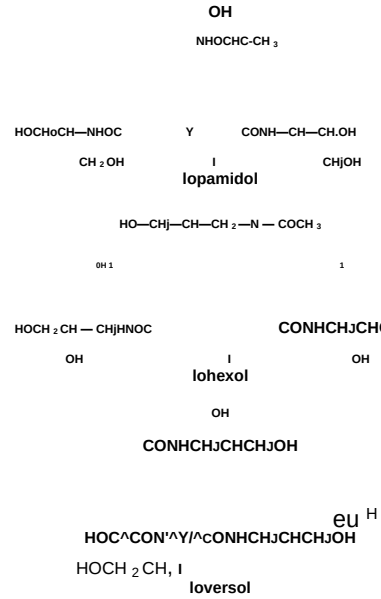
Studio de imagistica Cro»s-»ectionaJ.

examinare LTtraMUJixl?

studii CT

studii MRl

Datele sunt de la Mitchell. DG; Principiile MRl. Philadelphia. W B. Saunders. 1999; Franken, E A.. Jr.: Proceedings of the Contrast Media Research Symposium. Kyoto. Japonia. Muy 18-22.1997 Acad. Radiol. 5:Sl. 1998; Kutzbcrg. R. W.: Urografia în secolul 21: noi medii de contrast, manipulare renală, imagistică.

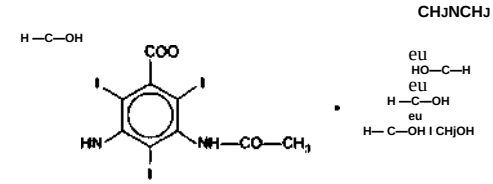


În general, osmolalitatea ridicată sau moderată și vâscozitatea ridicată sunt semnele distinctive ale tuturor mijloacelor de contrast iodate. Din această cauză, efectele hemodinamice și subiective considerabile cauzate de administrarea acestor agenți, inițial, apa se deplasează rapid din spațiile interstițiale și celulare în plasmă după injectarea unui agent de contrast iodat. Aceasta este de obicei însoțită de vasodilatație, durere locală și căldură, gust metalic în gură și înroșire. Lala exista o diureza osmotica in care aceste substante sunt excretate prin rinichi.

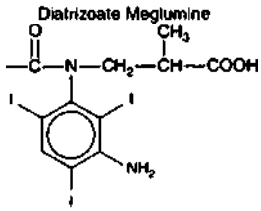
Toate mediile de contrast iodate, solubile în apă, sunt lichide limpezi, incolore, fără precipitate vizibile. Sunt vis cous und. când sunt vărsate, produc mizerie oarecum lipicioasă Chiar dacă sunt lichide limpezi, ele sunt adesea numiți „coloranți" atunci când administrarea lor este explicată de topiți. Costumele cu sodiu sunt puțin mai puțin vâscoase decât cele cu meglumine. Vâscozitatea medie a contrastului poate fi redusă prin ajustarea lor la temperatura corpului înainte de administrare.

Mediile de contrast iodate solubile în apă au dimensiuni moleculare relativ mici și reactivitate chimică scăzută în fluidele corporale și țesuturile. Agenții din această clasă includ diain zoat meglumină, diatrizoat de sodiu, acid iocetamic, iod pamid meglumină, acid iopanoic, acid iopronic, iothala mate de sodiu, ipodat de sodiu și tiropanoat de sodiu. Au o solubilitate scăzută în lipide și se distribuie în spațiul extracelular. Ele nu pătrund semnificativ în spațiul intracelular. Hr substante de contrast iodate solubile in apa sunt curatate de organism prin filtrare glomerulara. Ele nu sunt nici absorbite de șobolan și nici secretate de tubii renali. Când funcția de putregai este compromisă, acești agenți de contrast sunt eliminați parțial sau total prin ficat și intestin. Excreția indirectă are loc într-un ritm mult mai lent

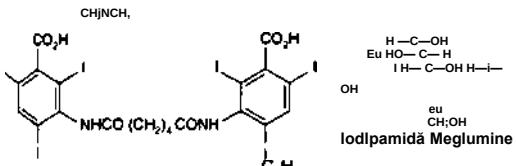
eliminarea prin filtrare glomerulară normală la o persoană sănătoasă. Timpul de jumătate pentru clearance-ul renal al unui agent de contrast solubil în apă este de 1 până la 2 ore la un pacient cu funcție renală normală. Iodidele organice solubile în apă sunt cel mai mare grup de agenți de contrast radiologic, iar importanța utilizării lor clinice este abordată doar de sulfatul de bariu.



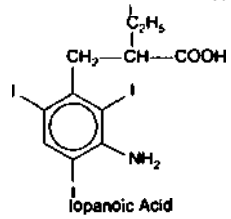
Diatrizoate Meglumine



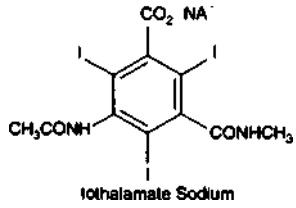
Iocetamic Acid



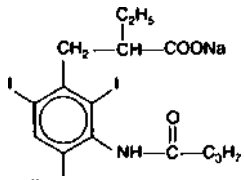
Iodlpamidă Meglumine



Iopanoic Acid

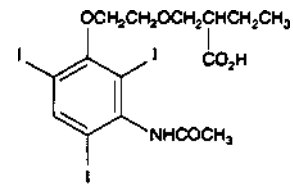


Iothalamate Sodium

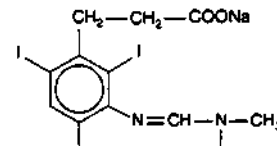


Tyropanoat de sodiu

Pe de altă parte, există un grup eterogen de compuși ai iodului insolubili în apă care rareori își găsesc utilizare ca agenți de contrast radiologic. Acești compuși constau din derivați esteri ai uleiurilor vegetale iodate (semințe de mac) și piridone iodate, cum ar fi propiliodona (Tabelul 13-2). În cazul uleiurilor iodate, fragmentele de acizi grași vegetali nesaturați sunt

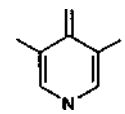


Iopronic Acid



Ipodate Sodium

iodate prin adăugare prin duble legături și apoi sunt transformate în diferiți esteri. Unele ioduri aromatice insolubile în apă au fost, de asemenea, folosite ocazional ca agenți de contrast radiologic. Aceste substanțe sunt mai rezistente la descompunere prin expunerea la lumină și aer. dar ca si uleiurile iodate, acestea nu pot fi folosite intravascular.



CH2CO2C3H7 propiliodonă

COMPUȘI PARAMAGNETICI

RMN-ul este un mediu unic al imagisticii medicale (Fig. 13-12). Când un pacient este plasat într-un câmp magnetic mare, puternic, uniform, se pot folosi câmpuri de gradient mai mici, bine direcționate pentru a excita selectiv nucleele de hidrogen (protoni) într-un volum mic selectat al corpului pacientului. Excitația se face prin utilizarea câmpurilor de radiofrecvență, iar odată ce câmpurile de excitație sunt îndepărtate, protonii excitați pierd energia pe care au câștigat-o. Ele emit o undă radio slabă, dar detectabilă, a cărei putere și mod de degradare pot fi folosite pentru a genera imagini medicale de diagnostic. Tesla (T) a fost adoptată ca unitate oficială a intensității câmpului magnetic pentru sistemul internațional de unități. Unitatea convențională, gauss (G), este de 10.000 de ori mai mică. RMN-ul este efectuat în mod normal la 0,5 până la 1,5 T.

Imaginile produse de RMN sunt superficial similare cu imaginile în secțiune transversală ale corpului produse de CT. RMN-ul are totuși avantajul suplimentar de a nu folosi radiații ionizante, cum ar fi razele X sau razele y, și produce cu ușurință imagini exquisite ale țesuturilor moi ale corpului în orice plan dorit (coronal, axial, sagital, oblic etc.). Cu RMN. imagine con-

au fost introduși sau propuși agenți pentru a oferi imagistica selectivă a diferitelor organe și țesuturi, cum ar fi (ficatul , sistemul RE, sistemul limfatic și bazinul de sânge. De exemplu, gadobenatc dinieglumină (MultiHance) și acidul gadoxetic (Eovist) se acumulează în spațiul interstițial și în urină. Ele sunt eliminate și, prin urmare, pe cale renală și, prin urmare, pot fi utilizate atât pe cale renală selectivă. substanțe de contrast pentru excreția hepatocitară și biliară.

Manganul (Mn^{24}) este puternic paramagnetic, dar este toxic dacă este utilizat ca ion liber. Pentru a fi sigur pentru utilizare la oameni, au fost dezvoltate diferite complexe de mangan ca agenți de contrast pentru RMN. În acest moment, singurul compus de mangan parenteral folosit la om este mangafodipirul trisodic. Acest compus este livrat la țesuturile cu metabolism activ, cum ar fi pancreasul, cortexul renal. Tractul Gl, inima și glandele suprarenale.

Agenții de particule parenterale special proiectați pot fi utilizați pentru a examina sistemul RE. O modalitate de a face acest lucru este de a încorpora un material paramagnetic într-o structură goală compusă din straturi lipidice din jur. Mărimea acestor complexe lipidice (lipozomi) este apoi manipulată astfel încât să fie filtrate selectiv de sistemul RE, producând o îmbunătățire a contrastului RMN a ficatului, splinei și ganglionilor limfatici, în funcție de dimensiunea lipozomului și de alte caracteristici. Particulele de oxid de fier superparamagnctic acoperite cu polizaharidă (SPIO) pot fi proiectate special cu legături utile . Acestea conțin o cotă cristalină compusă din complecși de oxid de fier cu ioni feroși (Fe^{2+}) și ferici (F^{3+}). Miezul este acoperit cu dextran sau un alt polizaharid mare, (dimensiunea moștenitorului este cuprinsă între 1 și 10 gm. iar caracteristicile lor biologice pot fi manipulate prin schimbarea învelișului lor polizaharidic. Particulele mari se acumulează în splina uxl hepatică, în timp ce particulele mai mici rămân în circulație mai mult timp și au tendința de a se agrega în ganglionii limfatici AMI-25 Fereridex. ferrixan (Rcsovist). și fcrumoxtran iCombidcx sau AMI 227) sunt trei exemple de astfel de agenți. Deoarece principalul efect RMN al particulelor de oxid de fier este asupra a 12 imagini, acestea întunecă țesutul în care se acumulează.

Agenții de contrast RMN oral sunt în curs de dezvoltare pentru vizualizarea îmbunătățită a tractului Gl. O metodă de îmbunătățire a vizibilității intestinale este deplasarea conținutului intestinal cu aer sau lichide. Aerul nu este utilizat pe scară largă, deoarece necesită intubarea stomacului sau a rectului și are efecte secundare neplăcute. Compușii de perfluorocarbon au aceeași susceptibilitate magnetică ca apa și vor deplasa conținutul intestinal pentru o imagine îmbunătățită. Ele arc. cu toate acestea, mil scump nu utilizat pe scară largă.

Argile, cum ar fi formula utilizată în Kaopectate. particule superparamagnetice de oxid de fier (SPIO). unele alimente naturale sau suplimente nutritive, de asemenea, pot fi utilizate ca agenți de contrast RMN gastro-intestinal datorită efectelor lor distincte asupra T| orT; timpii de relaxare a continutului intestinal. Bananele și afinele, de exemplu, conțin cantități mari de mangan. Deși toți acești agenți sunt potențial utili, ei sunt în general rezervați pentru situații speciale de imagistică . Nu există substanțe de contrast RMN acceptate în general utilizate pentru imagistica conținutului intestinal. Toate au un anumit tip de dezavantaj care le limitează utilizarea. cum ar fi teribil M. cost excesiv, efecte secundare neplăcute sau producerea de artefacte imagistice excesive pe unele secvențe de imagistică . Cel mai universal acceptat agent de contrast intestinal este apa din poală. Oferă intestinului o intensitate scăzută a semnalului pe Tl

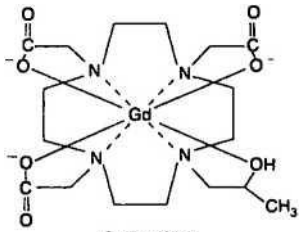
imagini și o intensitate ridicată a semnalului pe imaginile T2. Apa de la robinet este ieftină, ușor disponibilă și ușor acceptată de către pacienți. Din păcate, capacitatea sa de a imaginea conținutul intestinului și de a contrasta intestinul cu organele din jur și cu procesele patologice nu este întotdeauna bună.

AGENȚI DE CONTRAST ULTRASUNETE

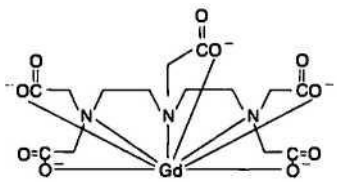
Imagistica de diagnosticare cu ultrasunete folosește unde sonore de înaltă frecvență de la l la 12 MHz pentru a produce imagini în secțiune transversală ale corpului. Un mic traductor portabil conectat la o cutie electronică mai mare este utilizat pentru a scana partea de interes a corpului (de exemplu abdomenul), iar imaginile rezultate sunt afișate pe ecranul unui computer. Acestea pot fi ulterior tipărite pe film sau stocate digital. Diverse țesuturi corporale reflectă undele sonore într-un mod caracteristic, iar ultrasunetele de diagnosticare sunt similare cu imagistica sonar utilizată de mamiferele acvatice și submarine . Țesuturile diferite (de exemplu, ficatul și rinichiul drept) au proprietăți acustice diferite. La interfața dintre țesuturi cu proprietăți acustice diferite, undele sonore sunt reflectate înapoi la traductor și sunt afișate pe ecran, arătând interfața și țesuturile de la interfață. Din păcate, structurile care conțin gaze (plămâni, intestine) și oasele absorb sau împrăștie majoritatea undelor sonore și, de obicei, nu sunt fotografiate în mod satisfăcător de ultrasunete. Organe solide (ficat, splina, rinichi), organe care contin lichid (inima, vezica biliara, vezica urinara), vase de sange, tesuturi grase . iar mușchii, totuși, sunt de obicei predispuși la diagnosticarea imagistică ecografică.

Ecografia își găsește aplicație pe scară largă în radiologia diagnostică. obstetrică, ginecologie și cardiologie deoarece produce rezultate de diagnostic comparabile sau chiar superioare în unele cazuri altor tehnici imagistice care necesită utilizarea radiațiilor ionizante. Aparatele cu ultrasunete sunt adesea portabile și pot fi duse la patul pacientului. Mai mult, ecografia de diagnosticare nu are efecte nocive cunoscute.

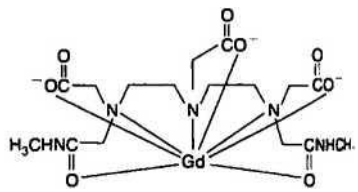
Agenții de contrast nu sunt utilizați pentru majoritatea examinărilor cu ultrasunete de diagnostic. Cu toate acestea, se desfășoară multe cercetări pentru a dezvolta agenți de contrast cu ultrasunete siguri și ieftini, care pot fi ingerați pe cale orală sau injectați intravenos. Ultrasunetele se bazează pe detectarea energiei acustice (unde sonore) reflectate la interfețele țesuturilor din interiorul corpului. Gazele creează interfețe acustice proeminente cu țesuturile corpului și pot fi adaptate ca agenți de contrast. Microbulcurile care conțin aer sau alte gaze introduse în fluxul sanguin pot acționa ca agent de contrast prin creșterea semnalului ultrasunete reflectat din conținutul vaselor sau din structurile alimentate de vase. Agenții care se bazează pe microbule pot fi clasificați ca *<a)* microbule stabilizate sau încapsulate, *(h)* microbaloane polimerice și lipozomi gazoși sau *(c) suspensii și emulsii* coloidale . Acești agenți permit vizualizarea vaselor mici, identificarea vascularizației tumorii, vizualizarea cu contrast îmbunătățită a organelor solide și vizualizarea îmbunătățită a cavităților inimii și a grefelor și conductelor vasculare și sunt în general foarte siguri. Sunt proiectate astfel încât să nu se formeze bule mari în corp și au durate de viață relativ scurte și apoi se descompun și se disipează. Problemele întâlnite în general cu ei sunt instabilitatea lor în timpul trecerii prin inimă și plămâni și timpul lor limitat de acțiune. Cercetarea agenților de contrast cu ultrasunete este la început și fără îndoială va produce produse utile în viitorul apropiat.



Gadoteridol



Gadopentetate Dimeglumine



Gadodlamlde

PROCEDURI RADIOLOGICE

Radiologia modernă are multe proceduri imagistice care utilizează agenți de contrast (Tabelul 13-2). Unele dintre cele mai comune proceduri sunt discutate mai jos și ilustrate cu exemple pentru a arăta utilitatea agenților de contrast. Deși este tradițional să ne gândim la studiile radiologice ca folosind film, cu excepția cazului CT sau RMN. ar trebui să realizeze că revoluția digitală a venit în imagistica de diagnosticare. Multe studii radiografice tradiționale, cum ar fi radiologia toracică, nu mai folosesc filmul radiografic tradițional. În schimb, razele X sunt folosite pentru a „expune" o placă de imagistică în loc de o bucată de film. Această placă de imagine poate crea un semnal digital dacă este procesată corespunzător. Semnalele electronice de la plăcile de imagini digitale sunt apoi folosite pentru a crea imagini radiologice care sunt citite de pe monitoarele computerului în loc de casete de vizualizare a filmului. Astfel, studiile imagistice pot fi stocate, manipulate și transportate în întreaga lume digital prin rețele locale sau prin rețele extinse. Radiologii de diagnostic, totuși, efectuează același tip de studii și folosesc aceiași agenți de contrast, indiferent dacă studiile sunt bazate pe film sau pe computer.

Pielografie intravenoasă, urografie intravenoasă, urografie excretorie și tomografie computerizată

Pielograma intravenoasă (IVP) este unul dintre cele mai vechi și fundamentale studii radiologice de diagnosticare folosind material de contrast. Este un element de bază al radiologiei genito-urinar (GU) și delimitează rinichii și tractul urinar (calicii renali, pelvis și uretere), precum și vezica urinară (Fig. 13 13). Un nume mai modern și care descrie mai bine fiziologia relevantă implicată în studiu este *urografia excretorie.* Cu toate acestea, termenul *IVP* a fost folosit în mod obișnuit atât de mult încât este încă numele folosit cel mai frecvent. Urografia excretorie se bazează pe clearance-ul renal rapid al compușilor acidului henzoic iodat solubili în apă (fie că sunt agenți cu osmolar scăzut sau cu osmolar ridicat) după ce sunt injectați intravenos. La indivizii normali, agenții de contrast iodat solubili în apă ionici și neionici sunt toți excretați prin filtrarea glomerulară.

Multe studii CT de corp și cap (fig. 13-14 și 13-15) folosesc substanțe de contrast intravenos pentru a îmbunătăți calitatea studiului. Tipul de substanță de contrast și dozele acestora sunt similare cu cele din urografia excretorie, cu excepția faptului că se folosesc adesea volume mai mari de contrast și un sistem de injectare mai rapid. Materialul de contrast mărește contrastul relativ între leziunile care ocupă spațiu (tumori, chisturi și

abcese) și țesuturi normale. De asemenea, arată frecvent, vasele de sânge să beneficieze mai bine.

Arteriografie și venografie

Angiografia se referă la vizualizarea radiografică a vaselor de sânge prin injectare de contrast direct într-o arteră (arteriografie) (Fig. 13-16) sau într-o venă (venografie). Există multe tipuri de arteriograme, inclusiv cele din angiografia cerebrală (vizualizarea vasului capului și gâtului*!.

Figura 13-13 ■ FIV la un pacient în vârstă Notă vizualizarea conrl a rinichilor *(K).* uretere *(U).* iar pacientul bladder®/^ are, de asemenea, șuruburi de fixare în dreptul șoldului din trecutul suroer. pentru a stabiliza o fractură de șold.

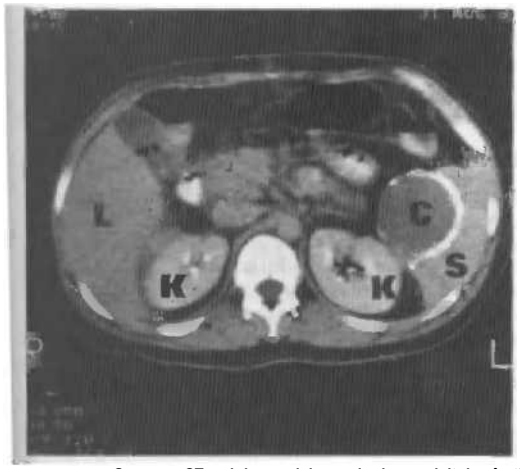


figura 13-14 ■ Scanarea CT a abdomenului superior la un adult de vârstă mijlocie. Imaginea este o vedere axială a abdomenului superior al pacientului, privită ca și cum ar fi privit în sus de la picioarele pacientului. Partea dreaptă a pacientului se află în partea stângă a imaginii. Ficatul *(L),* rinichii *(K)* și splina *(S) sunt* parțial vizualizate. Există un chist arge *(C)* în splină, cu o margine calcifiată

angiografia coronariană (vizualizarea arterelor coronarel. aortografie (vizualizarea aortei abdominale sau toracice) și arteriografia periferică (vizualizarea arterelor majore ale extremităților superioare și inferioare).

Arteriografia este practicată pe scară largă pentru diagnosticarea vaselor

figura 13-15 ■ Scanarea CT axială a creierului unui pacient cu ? malformație arteriovenoasă (MAV), după injectarea unui agent de contrast iodat in-:i.',enous *(săgeată)*

Figure 13-16 ■ Same patient as shown in Figure 13-15 A cerebral arteriogram was performed to delineate the vascular anatomy of the patient's AVM. In this case, a digital subtraction technique was used in which digital images obtained prior to injection of the contrast agent were subtracted from the contrast agent images by computer

îngustarea sau blocarea, formarea anevrismului și locurile de sângerare. Tipul de contrast utilizat depinde de vasul care se injectează și de preferințele medicului care efectuează studiul. Venografia, opacificarea prin contrast a structurilor venoase, este efectuată mai rar decât arteriografia . Principala indicație pentru venografie este diagnosticarea trombozei venoase profunde la nivelul extremităților inferioare, pe baza modificărilor ecografice de către un reflector în mișcare (sânge).

Ultrasonografia de diagnosticare modem de înaltă calitate, cuplată cu tehnici de imagistică Doppler, a înlocuit în mare măsură venografia în examinarea suspectelor de trombo venoase profunde . Sonografia este ușor de efectuat, este mult mai sigură decât venografia și provoacă mult mai puțin disconfort pacientului. Venografia este încă utilizată în anumite facilități, în special atunci când sonografia este echivocă sau există un istoric de tromboză venoasă documentată care necesită o evaluare detaliată a anatomiei venoase.

Colecistografie și Colangiografie

Colecistografia se referă la vizualizarea cu contrast a vezicii biliare. Vizualizarea și diagnosticul modern al vezicii biliare se bazează în principal pe ultrasonografia abdominală sau pe medicina nucleară și folosesc rar tehnici radiologice tradiționale.

Agenții coleiistografici orali constau din analogi ai acizilor alchilbenzoici 2.4.6-triiodați. Ele au diverși substituenți în pozițiile I și 3 și sunt absorbite pe cale orală, urmată de excreție hepatică. Agenții coleiistografici orali includ acid iopanoic, acid iocetamic, tiropanoat de sodiu. și ipodat de sodiu. În general, acești agenți sunt hăruiți să scrum albumina și transformați de către ficat în conjugate de glucuronidă solubile în apă. Acești conjugați sunt excretați în bilă și stocați în vezica biliară, facilitând astfel vizualizarea vezicii biliare.

Lodipamidă meglumină (Cholografin) este principalul agent utilizat pentru colangiografia intravenoasă. În circumstanțe ideale . iodipamidc meglumina produce o vizualizare excelentă a căilor biliare intrahepalice și extrahepatice, precum și a vezicii biliare. Colecistografia orală produce în general o vizualizare mai bună a vezicii biliare însăși, dar o vizualizare mai slabă a căilor biliare decât colangiografia intravenoasă.

Mielografie

Mielografia implică injectarea de substanță de contrast în spațiul subarahnoidian, de obicei în regiunea lombară inferioară, pentru vizualizarea măduvei spinării, a rădăcinilor nervoase și a spațiului subarahnoid. Ea a fost oarecum înlocuită de imagistica RMN și CT modernă a canalului spinal și poate fi efectuată singură sau împreună cu un studiu ulterior CT al canalului spinal. Până la apariția agenților de contrast cu osmolar scăzut, iofendilatul (Pantopaque) a fost agentul standard utilizat pentru mielografie. Il a fost intai inlocuit cu melri zamide. care acum a fost înlocuit în mare măsură de iohexol și agenți similari, care oferă detalii îmbunătățite ale imaginii și au o toxicitate mai mică.

Trebuie avută mare grijă când se efectuează injecția de contrast în spațiul subarahnoidian. Tehnica necorespunzătoare ar putea duce la o infecție devastatoare sau leziuni ale coloanei vertebrale, iar utilizarea agentului de contrast wning poate avea, de asemenea, rezultate devastatoare, cum ar fi convulsii și, ulterioare, arahnoid sever în inflamație.

Histerosalplngografie

Histerasalpingografia se referă la vizualizarea cavității uterine și a trompelor uterine (Fig. 13-17). Materialul de contrast este injectat în uter prin canalul cervical pentru a evalua anatomia uterului și permeabilitatea trompelor uterine. Majoritatea practicienilor folosesc un anumit tip de substanță de contrast solubilă în apă pentru histerosalpingografie. deși în trecut utilizarea agenților uleioși, cum ar fi Etiodol, era populară. Un agent popular

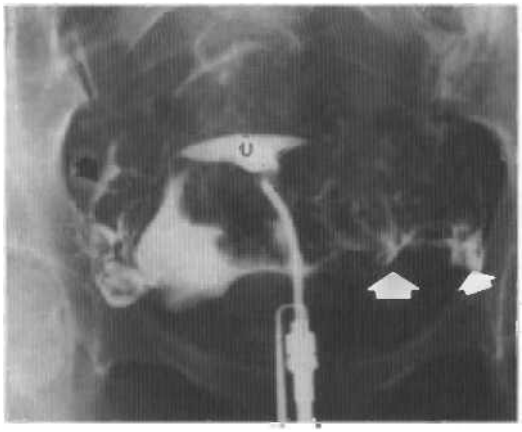


Figura 13-17 ■ Histerosalpingograma normală efectuată la o femeie tânără ca parte a unui control al infertilității Materialul de contrast conturează uterul *(U)* și a călătorit prin trompele uterine patentate pentru a se vărsa în peritoneul ei *(săgeți).*
(Salpix) constă dintr-un gel solubil în apă care este un amestec 2:1 de diatrizoat meglumină și iodipamidc meglumină. Io hexol și alți agenți cu osmolar scăzut sunt, de asemenea, utilizați pentru histcrosalpingografie. și pot produce o incidență puțin mai mică de durere abdominală și disconfort după procedură

Studii gastrointestinale

Studiile tradiționale ale tractului G1 au folosit diverse preparate* de sulfat de bariu pentru a opacifica hipofaringele și esofagul (înghițitură de bariu); esofagul inferior, stomacul și duodenul (tractul gastro-intestinal superior; UGI): intestinul subțire (în continuare intestinul subțire; SBFT); iar colonul (clismă cu bariu: BE) (Fig. 13-18). În BE. bariul se administrează pe rect sub formă de clismă, de obicei cu intenția de a vizualiza întregul colon și cea mai terminală porțiune a ileonului. Studiile tractului gastrointestinal sunt utilizate pentru a diagnostica boala acidului peptic (ulcere), tumorile benigne și maligne și afecțiuni precum GER și afecțiunile inflamatorii intestinale.

Dacă există posibilitatea unei perforații a tractului Gl, se folosește un agent solubil în apă în locul unui preparat de sulfat de bariu. Dacă există o scurgere de contrast din tractul Gl în (peritoneu, retroperitoneu sau mediastin, agenții solubili în apă sunt în general absorbiți rapid de aceste țesuturi, fără efecte adverse asupra pacientului. Preparatele de bariu sunt particule și nu vor fi îndepărtate ușor din aceste spații. Bariul amestecat cu fecale poate produce peritonită severă și poate pune viața în pericol.

Materialul de contrast oral este adesea folosit ca parte a unui abdominal

Figura 13-18 ■ Rezultatele unei clisme cu bariu efectuate la un bărbat în vârstă. Bariul absoarbe foarte bine razele X și are un aspect wh care arată rectul și porțiunile sigmoide ale colonului H r. În rect, o tumoră mare (săgeți) înconjoară rectul și îngustează coloana de bariu.
Studiu CT pentru opacizarea intestinului. Se utilizează în mod obișnuit un amestec de sulfat de bariu relativ diluat sau o soluție diluată de material de contrast ionic amestecat cu un agent de aromatizare.

Artrografie

Artrografia este vizualizarea radiografică a structurii interne a unei articulații. Umărul, șoldul. genunchiul și încheietura mâinii sunt articulații vizualizate în mod obișnuit prin artrografie, deși procedura poate fi aplicată și altor articulații, cum ar fi cotul sau glezna. Unele forme de artrografie, în special artrografia genunchiului, au fost complet înlocuite de studii MRI . O

artrogramă se obține prin injectarea unei cantități mici (lt» 10 ml) de material de contrast solubil în apă, de obicei cu osmolar scăzut, în spațiul articular. Agentul de contrast poate fi amestecat cu un anestezic local pentru a reduce disconfortul pacientului, iar aerul sau dioxidul de carbon poate fi, de asemenea, injectat pentru a produce un efect de dublu contrast. În acest din urmă caz, materialul de contrast solubil în apă conturează suprafața articulației, inclusiv capsula articulară și suprafețele cartilajului, în timp ce gazul produce un efect de contrast negativ pe măsură ce dilată spațiul articular.

Reacții adverse

Agenții de contrast radiologic pot fi administrați pe cale orală în cantități mari, iar unii dintre ei sunt injectați intravascular în cantități de grame, fără efecte nocive. Cu toate acestea, orice material de contrast radiologic poate produce o reacție nefavorabilă a pacientului . chiar moarte subită. Evenimentele nefavorabile ale pacientului apar atunci când materialul de contrast este aspirat sau când acesta se scurge din (tractul heGI. Agenții de contrast ionici hipertonici solubili în apă sunt potențial periculoși dacă sunt aspirați în arborele traheobronchial . Sunt foarte iritanti și, se pare că au cauzat edem pulmonar. Orice substanță de contrast care se scurge din intestin în abdomen, pelvis, sau în special în torace este un pericol care poate fi soarta sulfat de bariu). este insolubil, iar natura sa sub formă de particule înseamnă că este slab curățat de mediastin, peritoneu și retroperitoneu , pe de altă parte, agenții soluți în apă sunt absorbiți rapid din mediastin, peritoneu și retroperitoneu , aproape la fel de repede ca și cum ar fi fost injectați intravenos , în general, nu provoacă probleme de tractul inflamabil.

Injectarea intravenoasă sau intra-arterială de material de contrast iodat pentru pielografie, studii CT cu substanțe de contrast. iar studiile angiografice deschid ușa către o varietate variată de reacții de contrast, dintre care majoritatea sunt minore și ușor de tratat. Reacțiile minore includ durere de braț, o senzație de căldură generală și disconfort, greață și vărsături ușoare, un gust metalic puternic în gură și urticarie ușoară (urticarie). Reacțiile minore se risipesc în câteva minute, cu asigurarea și observarea pacientului.

Reacțiile intermediare sau moderate sunt cele care necesită o formă de terapie, dar care nu pun viața în pericol. În funcție de agentul de contrast utilizat și de modul în care sunt definite reacțiile de contrast într-o anumită instituție, reacții moderate apar în aproximativ 1% din injecțiile de contrast. Acestea includ dificultăți de respirație, urticarie severă, greață și vărsături severe, hipolensie ușoară. respirație șuierătoare și alte reacții similare. Tratamentul variază de la administrarea de fluide intravenoase în utilizarea difenhidraminei intravenoase pentru urticarie. Epi

se poate administra nefrină, iar atropina este utilizată dacă există o reacție vasovagală cu hipotensiune arterială și bradicardie.

Reacțiile severe sunt cele care pun viața în pericol. Acestea includ colapsul cardiovascular brusc și moartea, precum și hipotensiune arterială severă; dificultăți severe de respirație, respirație șuierătoare sau laringoedcma; pierderea cunoștinței; urticarie masivă și edem angioneurotic; aritmii cardiace ventriculare; o gina; si infarctul miocardic. Tratamentul lor depinde de semnele și simptomele pacientului și include lichide intravenoase, oxigen, diferite medicamente (inclusiv epinefrină, difenhidramină și atropină) și posibilă resuscitare cardiopulmonară (RCP).

Incidența reacțiilor adverse la radiofarmaceutice este estimată a fi mai mică de 0,006%. Majoritatea reacțiilor sunt alergice și apar în câteva minute după injectarea intravenoasă. În cazul anticorpilor murini radiomarcați, - poate apărea o reacție anafilactică, deși nu au fost raportate reacții grave de acest tip.

Produse Selectate

Sulfat de bariu. Multe preparate comerciale de sulfat de bariu diferă prin densitatea lor și capacitatea lor de a acoperi peretele intestinal. Aceste caracteristici sunt determinate de mărimea particulelor suspensiei de hariu, vâscozitatea și pH-ul acesteia. care la rândul lor sunt determinate prin adăugarea unor cantități mici de agenți de aromatizare, agenți de suspendare și așa mai departe. Acești aditivi sunt secretul de proprietate al producătorului și îmbunătățesc proprietățile de diagnosticare ale suspensiei coloidale de bariu pentru studii radiologice GI.

Preparatele cu sulfat de bariu sunt folosite pentru a studia esofagul , stomacul și duodenul ca parte a unei serii de csophagram sau UGI și sunt administrate pe cale orală. Majoritatea pacienților consideră că gustul acestor amestecuri dense este acceptabil (de obicei li se oferă o aromă de căpșuni sau lămâie), dar nu le place textura grea a bariului. Suspensiile de sulfat de bariu sunt, de asemenea, administrate pe cale orală pentru a studia întregul intestin subțire (SBFT) sau pentru a examina colonul (BE) (Fig. 13-18).

Suspensiile tipice de bariu variază de la 30 la mai mult de 120% greutate/volum (g/v). iar pentru că sunt suspensii coloidale, nu pot fi administrate intravascular; particulele de coloi dal ar produce embolie pulmonară fatală. Suspensiile de bariu utilizate pentru studiile UGI sau BE sunt prea dense pentru a fi utilizate pentru opacificarea intestinului în timpul studiilor CT ale abdomenului, deoarece produc artefacte radiografice inacceptabile. În schimb, preparatele comerciale de bariu sunt diluate la 1 până la 4% g/v.

Diatrizoat. Diatrizoatul este clasificat ca agent de contrast monomeric ionic și este disponibil în meglumină, deci dium sau în combinația de săruri de meglumină și sodiu ale acidului triiodobenzoic complet substituit. Are o greutate moleculară de 614, iar conținutul de iod legat organic este de 62%. Sărurile sale sunt utilizate în principal pentru angiografie și urografia excretorie. Combinația de diatrizoat meglumină (66%) și diatrizoat de sodiu (10%) poate fi utilizată oral sau rectal pentru a delimita tractul GI. Acest preparat este indicat atunci când utilizarea sulfatului de bariu este potențial periculoasă (ic. atunci când există vreodată o suspectare a unei perforații a tractului GI), deoarece agenții de contrast solubili în apă sunt absorbiți rapid prin suprafața peritoneală. Osmolalitatea ridicată previne absorbția apei și duce la tranzitul rapid prin tractul GI.

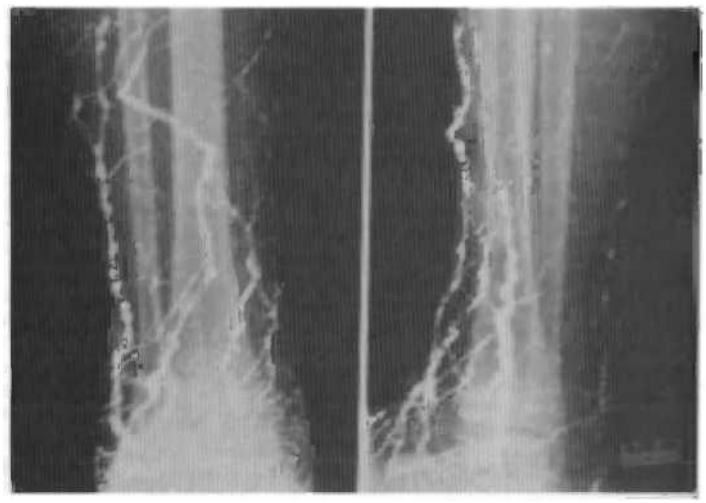


Figure 13-19 ■ Lymphangiogram of a normal leg after Ethiodol administration.

Soluția diluată de sare de meglumină (18% g/v) este utilizată pentru cistografie după cateterizarea sterilă a vezicii urinare.

Etiodol. Etiodolul este un preparat steril care conține esteri etilici ai acizilor grași iodați ai uleiului de mac și este utilizat pentru limfangiografie. Conține 35 până la 39% iod legat organic, care a fost adăugat la legăturile duble ale acizilor grași. Deoarece Etiodolul este o substanță uleioasă și nu este miscibilă cu plasma, nu poate fi administrat intravascular. Pentru limfangiografie, este injectat în limfatice minuscule din spațiul web al mâinii sau al prostului. Limfaticele transportă globule minuscule de Etiodol către ganglionii limfatici regionali, unde sunt parțial filtrate de ganglioni și localizate în ei. Iodul din Etiodol face nodurile suficient de radioopace pentru a fi vizualizate pe radiografiile pe film simplu. O limfangiogramă este utilizată de obicei pentru a evalua ganglionii limfatici din zona inghinală, pelvis și abdomen la pacienții cu boala Hodgkin și uneori cu alte afecțiuni maligne. O limfangiogramă normală tipică a piciorului inferior este ilustrată în figura I3-I9.

Iobitridol. Iobitridolul este un agent de contrast monomeric neionic cu osmolar scăzut . Este similar cu ceilalți agenți din clasa sa și își găsește utilizare în urografia excretorie, angiografie și CT.

acidul Iocetamic. Acidul Iocetamic este un agent de contrast monomeric ionic cu osmolar ridicat și este utilizat ca agent coleistografic oral pentru vizualizarea radiografică a tractului biliar și a vezicii biliare. Are o greutate moleculară de 614 și un conținut de iod legat organic de aproximativ 62%. O doză de 3,0 până la 4,5 g se administrează pe cale orală la 10 la 15 ore înainte de examinarea radiografică, iar aproximativ 60% din această doză este excretată prin urină în 48 de ore. O radiografie tipică a vezicii biliare este ilustrată în Figura 13-20.

Iohexol. Iohcxol este un agent de contrast monomer neionic cu osmolar scăzut. Își găsește o utilizare pe scară largă în urografia excretoare . CT, *mielografie* și *proceduri angiografice.*

Iodipamidă Meglumine. Lodipamida meglumină este în agent de contrast ionic dimeric și este administrată ca sare de nieglumint, care este foarte solubilă în apă. Are o greutate moleculară de 1,530 și un conținut de iod legat organic de 49,9% Iodipamidă meglumină este foarte puternic legat de toate sericele.

Figura 13-20 • Radiografia *unei* vezici biliare normale cu administrarea acidului iopanoic.

min și este excretat de ficat în sistemul biliar nemodificat . Din păcate, iodipamida meglumină produce o incidență mare a reacțiilor adverse ale pacientului, cum ar fi urticaria și hipotensiunea arterială, iar colangiografia intravenoasă a fost în general întreruptă. Scanerele moderne ullrafast elicoidale (spirale) Cf, totuși, pot produce studii rafinate, cu contrast ridicat, ale ficatului și ale sistemului biliar, iar aceste tehnici sofisticate de scanare CT au reînnoit interesul pentru utilizarea colangiografiei intravenoase.

todixanol. Iodixanolul este un agent de contrast dimeric neionic cu osmolar scăzut . Il este conceput pentru injectare intravasculară și este utilizat pentru urografie excretorie, angiografie și CT.

topamidol. Iopamidol este un agent de contrast monomeric neionic cu osmolar scăzut . Il are o greutate moleculară de 777 și un conținut de iod legat organic de 49%. Deși osmolalitatea este mult mai mică decât cea a agenților de contrast ionic, vâscozitatea este foarte asemănătoare. Il este utilizat pentru o varietate de proceduri angiografice, urografie excretorie, artrografie . și vizualizarea orală și rectală a tractului Gl. Il este disponibil în soluții care conțin 30,6 până la 75,5% iopamidol.

topanoic Adaugă. acidul Iopanoic este un agent de contrast monomeric ionic. Il are o greutate moleculară de 571 și un conținut de iod legat organic de 66,7%. Il este utilizat ca agent colecistografic oral pentru vizualizarea radiografică a căilor biliare și a vezicii biliare. O doză de 3 g se administrează pe cale orală cu multă apă cu aproximativ 10 până la 14 ore înainte de examinarea radiografică. Il produce frecvent un usor disconfort Gl.

Iopromidă. Iopromida este un agent de contrast monomeric neionic cu osmolar scăzut . Il are o greutate moleculară de 791 și un conținut de iod legat organic de 48,12%. Il este conceput pentru injectare intravasculară.

Iotrol. Iotrol este un agent de contrast dimeric neionic cu osmolar scăzut . Il are o greutate moleculară de 1.626 și conține șase atomi de iod per particulă în soluție. Il este conceput pentru injectare intravasculară.

Ioversol. Ioversol este un agent de contrast monomeric neionic cu osmolar scăzut . Il are o greutate moleculară de 807 și un conținut de iod de 47,2%. Principalele utilizări sunt în angiografie și urografia excretorie.

Ioxaglate. Ioxaglatul este un agent de contrast *dimeric ionic cu conținut scăzut de osmolol* , care este formulat ca o soluție combinată a sărurilor sale de meglumină și sodiu. Il are o greutate moleculară de 1.269 și un conținut de iod legat organic de 60%. Ioxaglatul este utilizat în angiografie, artrografie, urografie, venografie și hislerosalpingografie. Acest agent nu este potrivit pentru mielografie.

Ioxilan. Ioxilanul este un agent de contrast monomer neionic cu osmolar scăzut. Ca și alți agenți din clasa sa, este utilizat în principal prin injecție intravasculară în urografia excretorie, angiografie și CT.

Metrizamidă. Metrizamida este un agent de contrast monomer neionic cu osmolar scăzut. Are o greutate moleculară de 789

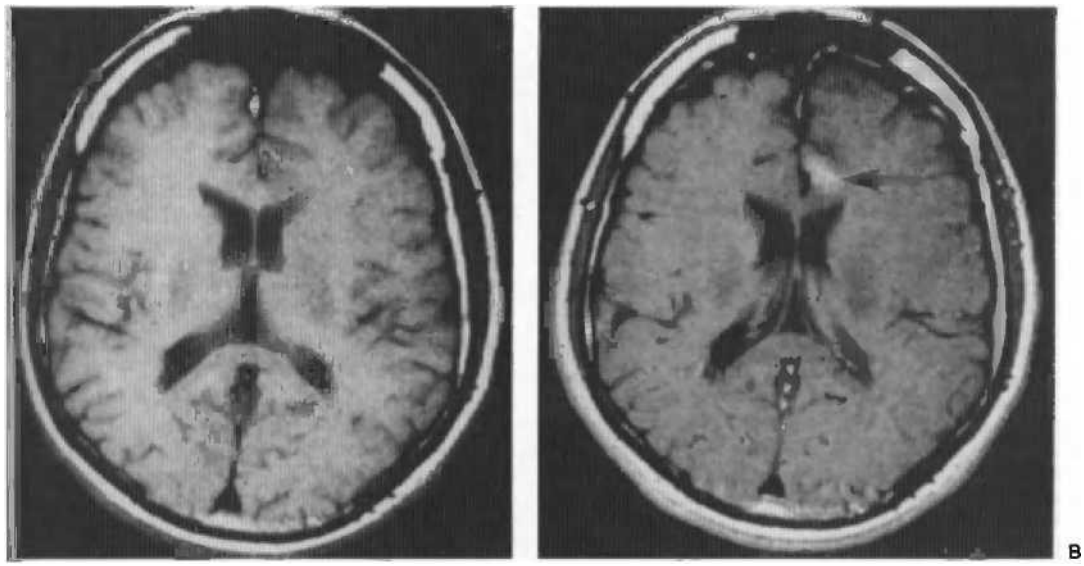


Figura 13-21 ■ RMN-ul creierului unui pacient de 36 de ani cu un singur episod de slăbiciune acută. Imagine axială ponderată A. T, fără agent de contrast, realizată 3 zile mai târziu. Imagine ponderată B. T, după injectarea intravenoasă de gadopentetat dimeglumină, care sa concentrat în lobul frontal stâng *(săgeată).* Pacientul a fost diagnosticat ca având un accident vascular cerebral. (Cu amabilitatea Berlex Laboratories, Inc.)

și un conținut de iod legat organic de 48,2%. Este utilizat în principal în examinarea radiografică a măduvei spinării și a sistemului nervos central (adică mielografie, cisternografie și ventriculografie). Cele mai frecvente efecte adverse sunt cefaleea, greața și vărsăturile. Métrizamida a fost primul agent de contrast neionic disponibil în comerț. Reconstituirea la fața locului a soluției de liofilizare a pulberii liofilizate a fost necesară pentru că a fost necesară o mare instabilitate a pulberii métrizamide . înlocuit în practica zilnică cu agenții de contrast mai noi cu osmolar scăzut.

Agenți RMN. Există multe tipuri de agenți de contrast pentru RMN. În prezent, doar chelații extracelulari de gadoliniu au găsit o utilizare pe scară largă. Acești agenți, în general. sunt foarte solubile în apă și pot fi administrate prin injecție intravenoasă. Sunt clasificate ca ionice sau neionice . și sunt fie chelați liniari sau macrociclici. Agenții de contrast pe bază de Gad oliniu sunt administrați într-o doză tipică de 0,1 mmol/kg. care poate fi crescută până la o doză totală de 0,3 mmol/kg pentru agentul neionic gadoteridol la pacienții care au tumori slab intensificate sau scanări echivoce. Figura 13-21 ilustrează un studiu RMN al unui creier înainte și după injectarea de gadopentetat dimegluminc.

propiliodonă. Dionosil. un preparat comercial de propiliodonă, un ester de piridonă, a fost cândva popular pentru utilizare în bronhografie. Constă dintr-o pulbere albă suspendată într-un mediu uleios și a fost folosită pentru bronhografie și laringografie (examinarea laringelui). Alte metode de im aging. precum CT. ultrasonografie și RMN. precum și bronhoscopia modernă Tiber optică au înlocuit în mare măsură bronhografia.

Tyropanoat de sodiu. Tiropanoatul de sodiu este un agent de contrast monomeric ionic cu osmolar înalt care se administrează pe cale orală pentru vizualizarea radiografică a tractului biliar și a vezicii biliare. Are o greutate moleculară de 633 și un conținut de iod legat organic de 57,4%. Se administrează o doză de 3,0 g cu apă cu 10 până la 12 ore înainte de examinarea radiografică. Acest agent nu este recomandat copiilor sub 12 ani.

REFERINȚE

1. Comitetul National pentru Cercetare (SUA) pentru efectele biologice ale radiațiilor Ioni/ing. Efectele asupra sănătății ale expunerii la niveluri scăzute de *radiații ionizante:* BEIRV. Washington. DC. Presa Academiei Naționale. 1990.
2. Deutsch. F.„ el al: Technetium chemistry and technetium radiopharma ceuticals. In Uppard SJ fed.). Progress in Anorganic Chemistry. New York. John Wile) & Sons. 1983.
3. Nowoinik. DP: Concepte fizico-chimice în prepararea de radiofarmaceutice tech' nctium. În .Sampson CB (cd.). Manual de radiofarmacie; Teorie și practică. a 2-a ed. New York. Gordon și Breach. 1994.
4. Hjelsiucn. O. K.: Analyst 120:863. 1995.
5. Schwwhau. K.: Angcw. Chern. Im. Ed. Engl. 33:2258. 1994.
6. Jurisson. S. și colab.; Chern. Rev. pr. 93:1137, 1993.
7. Ribcage, EC. al.: J. Nucl. Med. 24:353. 1983 .
8. Jurisson. S. și colab.: Inorg. Chern. 25:543. 1986 .
9. Libson. K, și colab.: J. Am Chem. Soc. 102:2476. 1980.
10. de reclamatii. C. t... cl ul.: Nucl. Med. Biol. 17:161. 1990.
11. Moretti. J L.. și colab.: Im. J. Nucl. Med. Biol. 11:270. 1984,
12. Ohta. H. și colab.; Auzi. Nucl. Med. 10:508. 1984 .
13. Suflantă. PJ. Singh. J. și Clarke. S.: J. Nucl. Med. 32:845. 1991 14. Forster. A. M„ cl al.: J. Nucl Med. 33:850.
15. Palmer. AJ. Clark. JC. și Goulding. RW; *In (.* J. Appl. Radial Isotopes 28:53, 1977.
16. Hamacher, K.. Coenen. HH. și Stocklin, G.: J. Nucl. Med. 27:235. I98(>.
17. Hawkins. RA și Hoh. CK: Nucl. Med. Biol. 21:739. 1994,
18. Baldwin. RN: Int. J. Apl. Radial. Izotopi 37:817. 1986
19. Sisson. J. C„ el al.: N. Engl. J. Med. 305:12. 1981.
20. Kinnbig. B.. și colab.: J. Nucl. Med. 25.773. 1984.
21. Kohler. GP și Milstein. C.: Nature 256:495, 1975.
22. *Colchcr.* D.. el al.: Proc. Nall. Acad. Sei. SUA 78:3199. 1981.
23. Rodwell. JD. cl al.: Proc. Nall. Acad. Sei. SUA 83:2632. I9W
24. Verde. MA și Huffman. JC: J. Nucl Med. 29:417. 1988.
25. Bakker. WH. ei al.: Life Sei. 49:1583, 1991.
26. Fisher, HW: Radiology 159:561. 1986.
27. Lup. GL: Radiologie 159:557. 1986.
28. Alb. Rl și Holden. WJ: Radiologie 159:559. 1986.
29. Tweedie. MF. cl al.: Invest. Radiol. 30:372. 1995.
30. Kulayama. H.. ci al.: Radiologie 175.621. 1990.
31. Wold, GL. el al.: Invest. Radiol. 26:4 (M. 1991.
32. Bush. WH. McClcnnan. Bl.. și Swanson. DP: Postuniversitar. Radiol 13:137. 1993.
33. Lasser, FC. și Berry, C.: Invest. Radiol. 26:402. 1991.

LECTURĂ SELECTATĂ

Bushberg, JT. Sciben. JA. Leidholdt. EM. și Boone, JM: Fizica esențială a imagisticii medicale. Baltimore. Williams* Willio«. 1995.

Comitetul pentru droguri și contraste. Comisia pentru Editcatum. Colegiul American de Radiologie: Manual pentru contrastul iodat Mcdu Reston, VA, Colegiul American de Radiologie, 1991.

Comitetul pentru efectele biologice ale radiațiilor ionizante (BEIR V» Efectele expunerii asupra sănătății la niveluri scăzute de radiații ionizante. Consiliul Național de Cercetare. Washington. IX'. Academia Națională Erm 1990

Eisenberg. RL: Radiologie. Un istoric ilustrat. St. Louis. Cartea Moxby-Yem. 1992. '

Elgazzar A. Bazele fiziopatologice ale medicinei nucleare. Neu M Spnngcr-Vcrlug, 2001.

Katz.berg. RW ted.): Contras! Media Munual. Baltimore. Williams* Wilkins. 1992.

Kowulsky, RJ și Perry. JR: Radiopharmaceuticals in Nuclear Mol cine Practice. Norwalk. CT'. Appleton & Lunge. 1987.

Kuroda. S., Kamiyama. H.. Abe. H.. el al.: Testul Aceiazolamtde in deitiw a redus rezerva de perfuzie cerebrala si prezicerea pmgm pe termen lung»;. la pacienții cu ocluzie a arterei carotide interne. Neurochirurgie 3? 912-918. 1993.

Lister-James. J..și Dean.RT:Tc-99m P829: Cliunicterizalionofa fed netium*99-marked somatostatin receptor-binding peptide.

Loevinger. R.. Budingur. T.. und Watson E.: MIRD Ptimcr for AbMvteJ Dose Calculations, Rev. cd. New York. Societatea Medicilor Nucleari.' 1991, *www.smn.org* .

Utevingcr, R.. Budinger. TF. și Wutson. EE: Primer MIRD pentru calculul dozei absorbite. Reston, VA. Societatea de Mediat Nuclear. 1988.

Nicolini. M. și Muzzi. U. (eds.l: Technetium. Rhenium and Other Men) in Chemistry and Nuclear Medicine. Padova. SGEditoriali. 1999:4? 478, 769-774.

Palmer. E.. Scott. J. și Strauss. H. W,, Medicină nucleară practică. Riil delphia. WB Saunders. 1992.

Putman. C. E . și Ravin. C. E: Manual de Diagnostic Imagistic. Ink Philadelphia. WB Saunders. 1994.

Runge. VM (edj; Contrast Media in Magnetic Resonance hnupru) Abordare clinică. Philadelphia. JB Lippincott. 1992.

Întinderi. P.. Jr.; Principii fizice ale imagisticii medicale, al 2-lea cd. Gaithcrv urg. MD. Aspen Ihihlishcrs, 1993.

Stcigman. J.. și Eckelman, WC; Thc Chemistry of Technetium in Mali cine. Washington. DC. Presa Academiei Naționale. 1992.

Swansun. D. P„ Chilton. HM. și Thrall. J.: Pharmaceuticals in Mede. Imagistica. New York. Macmillan. 1990.

Consorțiul Spitalului Universitar: Evaluarea tehnologiei: Scăzut^Osmeljlr. Contrast Media. Oakbrook. IL 1993.

CHAPTER 14

Depresive ale sistemului nervos central

EUGENE I ISAACSON

Numitorul comun al claselor de medicamente luate în considerare în acest capitol este deprimarea activității neuronale în sistemul nervos central (SNC), adică. creierul și măduva spinării. În cele mai multe cazuri, creierul este ținta dorită. În câteva cazuri, la relaxantele musculare scheletice, cordonul este, de asemenea, vizat.

Clasele de medicamente sunt anxiolitice, sedative-hipnotice, anestezice generale, anticonvulsivante și antipsihotice. Indicația clinică principală pentru medicamentele anxiolitice este în tratarea tulburărilor de anxietate, care sunt afecțiuni caracterizate de anxietate excesivă sau inadecvată. Exemple de aceste tulburări sunt tulburarea de stres posttraumatic, tulburarea de anxietate generalizată, atacurile de panică, fobia socială și tulburarea osesiva-cotnpulsivă. Indicația clinică majoră pentru medicamentele tedativ-hipnotice este în tratamentul unora dintre insomnii, care sunt eșecuri de a obține un somn adecvat.

Agenții de anestezie generală sunt utilizați pentru a produce inconștiență și pierderea percepției la procedurile chirurgicale dureroase . Medicamentele anticonvulsivante sunt utilizate pentru a preveni sau a diminua activitatea electrică excesivă bruscă a neuronilor din creier, care este o caracteristică a epilepsiilor. Antipsihoticele sunt folosite în tulburările de gândire (psihoze), în special în schizofreniile .

Primele patru clase de medicamente au adesea o serie de caracteristici structurale în comun și, de asemenea, au adesea cel puțin un mod de acțiune, modularea pozitivă a acțiunii acidului yaminobutiriic (GABA) la RECEPTORII GABAA . În plus. multe anticonvulsivante au, de asemenea, o formă generală de sticlă , care a fost asociată cu blocarea canalului de sodiu dependent de tensiunea neuronală, ceea ce duce la scăderea excitației neurine. Blocul de canale al altor cationi anorganici, în special Ca". poate contribui semnificativ la acțiunea generală în unele cazuri. Antipsihoticele sunt grupate în categorii tipice și atipice. Ambele categorii au o - caracteristică comună, o structură asemănătoare dopaminei, adesea substituită hidrofobică. Această caracteristică poate fi legată de acțiunea cel mai frecvent citată a acestor agenți, antago-iKmof competitiv al dopaminei (DA) la D și D, receptorii din limbic posterior. În culturile de receptori D recombinant, s-a observat că medicamentele antipsihotice acționează ca agoniști inversi. Pentru ca *W agonismul să fie un mod semnificativ de acțiune, există dovezi că există un nivel de bază al activării dopaminergice în sistemul limbic. Indicatorii preliminari sugerează că va fi găsită activarea de bază; așa. inversul ago- .ismului este o posibilitate clinică. [1] Structurile antipsihoticelor actuale nu sunt în contradicție cu antagonismul invers, cf DA ca mod de acțiune antipsihotică. Sehizo- Jirenia pare să caracterizeze un mecanism defectuos în procesarea cimulilor ambientali de intrare de către sistemul linihic. Incapacitatea rezultată de a distinge stimulii relevanți de cei relevanți evocă simptomele pozitive (de exemplu, ilogi- J și gândire dezordonată, iluzii și halucinații).
Mecanismul defect pare să rezulte din activarea excesivă a D- și Di limbice.

Diferențele fundamentale dintre antipsihoticele tipice și cele atipice ar fi că agenții atipici sunt *(a)* mai puțin predispuși să producă simptome extrapiramidale (EPS), deoarece sunt mai puțin capabili să blocheze receptorii D-striati față de receptorii D și D limbici și *(b)* mai activi împotriva simptomelor negative (sevraj social, apatie, apatie). Aceste diferențe sunt examinate mai detaliat la titlu. Antipsihotice.

Condensarea introductivă de mai sus poate fi utilă în organizarea și clarificarea relațiilor majore de activitate structurală și biologică de-a lungul acestui capitol. Mai multe detalii despre și câteva excepții de la. aceste generalizări sunt prezentate sub titlurile de discuţii care urmează.

ANESTEZICE GENERALE

Anestezicele clasice de inhalare, alcoolii anestezici generali, fenolul anestezic Diprivan, barbituricele, neurosteroizii și benzodiazepinele sunt modulatori pozitivi ai acțiunii GABA asupra receptorilor GAB A,\ prin legarea la locurile de legare alosterică (există locuri diferite pentru fiecare grup de medicamente enumerat). [3 1] O teorie unificatoare a anesteziei propune că anestezicele generale acționează prin facilitarea receptorilor GABA,\ pentru a promova conductanța ionilor de clorură. [3] și concentrațiile alanestetice , cel puțin unii dintre agenți (etanol, fenobarbital) deprimă funcția receptorilor ionotropi de glutamat (excitatori), ceea ce poate contribui la efectul anestezic general în acele cazuri. [1]

Componentele lipidice și proteice ale membranelor celulare neuronale au fost mult timp implicate ca loc(e) de acțiune în diferitele teorii despre modul în care agenții chimici diverși structural produc anestezie generală. Implicarea situsurilor de legare alosterică pe receptorii GAB A A la fel de importanți în documentele de anestezie nu înseamnă că alte locuri de acțiune propuse ar trebui ignorate. Prin natura lor, mulți dintre agenții anestezici simpli ar putea afecta o gamă largă de componente neuronale. De asemenea, nici una dintre teoriile existente ale anesteziei nu este infirmată. Inhibarea canalelor ionice de sodiu prin legarea hidrofobă perturbatoare structural la proteina canalului este considerată probabilă de mulți cercetători. Totuși, este intrigant faptul că locurile apolare de acțiune au implicat relația Meyer-Overton. [5] teoretizat de mult timp ca Johnson și Eyring [6] ca fiind situsuri ale unei proteine bioactive, ar putea fi în mod semnificativ situsuri modulare alosterice ale proteinei receptorilor GAB A A.

Din punct de vedere clinic, anestezia generală pentru intervenții chirurgicale utilizează mai multe regimuri medicamentoase. Unele medicamente pot fi utilizate pentru a crește agentul anestezic general (de exemplu, neuroleptice și gestice anale opioide). Alte medicamente pot adăuga o acțiune (de exemplu, scheletul

relaxante musculare). De asemenea, medicamente precum anticolinergicele pot fi utilizate pentru a reduce efectele adverse. Consultați un manual de medicină actual pentru modurile în care acești agenți sunt utilizați împreună. Scopul nostru este să luăm în considerare doar agentul anestetic general .

Agenții anestezici generali pot fi clasificați în linii mari ca cei utili pe cale de inhalare și cei utili pe cale intravenoasă (IV). Acestea sunt dictate de starea fizică a agenților.

Anestezice inhalatorii

Anestezicele de inhalare utilizate sunt halotan, enfluranc, izofluranc. metoxifluran. sevulluran. desfluranc. și oxidul de nit. Agenții mai vechi, cum ar fi etilena și ciclopropanul, sunt învechiți din cauza proprietății chimice fundamentale - sunt explozivi și inflamabili atunci când sunt amestecați cu oxigen. Acest lucru adaugă un nivel inacceptabil de pericol pentru producerea anesteziei.

Halothane, USP. Halotan. 2-brom-2-cloro-lll-trifluoretan (Fluothanc). CH(Cl)CF,. o hidrocarbură lichidă halogenată vultilă (bp. 50°C). a fost introdus în 1956 și a câștigat rapid acceptare, în mare parte din cauza neinflamabilității sale . În plus, medicamentul are potență ridicată și un coeficient de partiție relativ scăzut de sânge/gaz. În consecință, inducerea și recuperarea după anestezie sunt relativ rapide. În practica reală, tiopentalul de sodiu intravenos este de obicei utilizat pentru a induce anestezia.

Majoritatea halutanului este eliminat intact în aerul expirat. Există totuși suficientă reactivitate la procesele oxidative. tu alluw până la 20% din compusul administrat să sufere metabolism. Gruparea trifluormetil este destul de stabilă; legătura CH este însă destabilizată și este locul probabil de intrare metabolică. Metaboliții sunt ioni de clorură și bromură și trifluoroactat. în plus, pierderea de HF conduce la ulefina ll-difluor-2-clor-2-bromoctilenă. care reacţionează cu grupa SH a glutationului.

O incidență scăzută a necrozei hepatice este asociată cu halotanul. Acest lucru a redus foarte mult utilizarea acestuia. Se sugerează că olefina ar putea duce la metaboliți care produc un răspuns imunoreactiv. [7,] „Halotanul are o marjă îngustă de siguranță. Depresia respiratorie este notabilă, iar ventilația mecanică și concentrațiile crescute de oxigen sunt deseori necesare. Opiuidele sau protoxidul de azot sunt adesea necesare pentru a obține o analgezie chirurgicală adecvată. În general, halutanul nu este foarte utilizat astăzi.

Metoxifluran. USP. Metoxifluran. 2,2-diclor-1,1-difluuroetil metil eter. $CHCl_2CF_2$-O-CH, (Pcntran). este un lichid volatil (bp. IO5°C). Agentul nu are o presiune mare de vapori la temperatura camerei, astfel încât concentrațiile în aerul inspirat sunt scăzute. Aceasta, împreună cu un coeficient mare de partiție sânge/gaz, produce o inducere lentă a anesteziei, prezentând o fază exeitativă. În consecință. inducerea se poate face cu tiopental de sodiu intravenos. Compusul este foarte solubil în lipide; in consecinta . recuperarea este lenta. Agentul produce o gesie analăexcelentă și o bună relaxare musculară.

Metoxifluranul este metabolizat în proporţie de 70%. Aparent . toate site-urile labile sunt atacate. Metaboliții includ dichl oroacetat. difluormetoxiacetat, oxalat și fluorură

ionii. Ionul de fluor în special și oxalatul sunt responsabili pentru afectarea renală pe care o produce agentul atunci când este utilizat pentru a produce anestezie profundă pe perioade prelungite. Datorită potențialului de afectare renală, aplicarea acestuia este limitată ca anestezic. [9] Il se spune că este sigur atunci când este utilizat prin inhalare intermitentă ca analgezic în timpul travaliului.

Enfluran, USP. Enfluran. 2-cluro-ll2-trifluuro-til difluormetil eter. HF_2COCF_2CHFCl (Ethrane). este un lichid volatil cu o presiune a vaporilor la temperatura camerei de aproximativ trei sferturi din cea a halutanului și un coeficient de partiție sânge/gaz, de asemenea, aproximativ trei sferturi din halotan. În consecință, inducția este relativ ușoară, deși un barbituric cu acțiune ultrascurtă este în general utilizat în acest scop. Se spune că enfluranul este relativ ușor de lucrat și că are o frecvență relativ scăzută a efectelor cardiovasculare adverse. Respirația este deprimată, așa că se utilizează ventilația mecanică și suplimentarea cu oxigen. La doze mari, la un procent mic de pacienți, se observă activitate convulsivă tunico-clonică. În consecință, enfluranul ar trebui utilizat la pacienții cu focare epileptice.

Până la 5% din medicamentul administrat este metabolizat. Difluorometuxidifluoracetatul și ionul de fluorură au fost raportate ca metaboliți. Concentrația de fluor, totuși . în general, se crede că vă aflați în limite de siguranță."

Izofluran, USP. izofluran. 1-clor-.2.2.2-trifluoroetil difluormetil eter. F,CC(H)ClOCF, (Forane). este o rudă structurală apropiată a enfluranului și împărtășește multe legături proprie cu acesta. cu toate că modificările electroencefalogramei (EEG) și ale activității tonico-clunice sunt neclare. Ea* diferă considerabil în măsura în care metabolismul este metabolizat: numai aproximativ 029 este metabolizat. [11] Metaboliții sunt ionii de fluor și trifluoroa cctat. Nu au fost raportate leziuni ale ficatului și rinichilor pentru medicament.

Desfluran. Desllurane (Supranc). FC(H.|-OC(HlF- C(H)F_2. are un coeficient de partiție petrol/gaz de aproximativ o cincime și un coeficient de partiție sânge/gaz de o treime din cel al izofluranului. Proprietățile sale fizice conferă proprietăți farmacocinetice pretinse a fi superioare celor ale izofluranului. Desfluranul și exfluența izobulizată sunt aceleași.

Sevofluran. Sevofluranc. FGHlj-O-CHICF)); ha* un coeficient de partiție petrol/gaz de aproximativ jumătate față de uf isoflur anc. iar coeficientul de partiție sânge/gaz este aproximativ nesubțire cu cel al izofluranculul. Din punct de vedere farmacocinetic, se pare că are avantajele absorbției rapide și eliminării rapide. Este metabolizat în aproximativ aceeași măsură ca enfluranul.

Protoxid de azot, USP. Protoxid de azot, monoxid de azot . N_2O. este un gaz la temperatura camerei și este furnizat ca lichid sub presiune în cilindri metalici. Este un bun analge sic. dar sunt necesare concentrații atât de mari în amestecul inspirat (până la 80%) pentru a realiza o anestezie care să aibă în vedere pericolele de hipoxie. În consecință, este rar utilizat un singur agent anestezic. Este adesea folosit în combinație cu alți agenți, permițând utilizarea lor la concentrații mai scăzute. Are efecte analgezice care au fost raportate a avea ca rezultat un efect deprimant general asupra transmiterii sinaptice a mesajelor dureroase." Este un modulator pozitiv al GABA asupra GABA,

receptori, care ar constitui o bază pentru acțiunea sa anestetică generală.'

Anestezice intravenoase

Sărurile de sodiu ale barbituricelor cu acțiune ultrascurtă pot fi administrate intravenos în soluții apoase pentru a induce anestezia. După aceea, se utilizează anestezicul volatil de menținere cu sau fără protoxid de azot. Depresia respiratorie este marcată cu barbiturice la doze anestezice; in consecinta . acești agenți nu sunt utilizați pentru a menține anestezia chirurgicală . Inconștiența este produsă în câteva secunde de la injectarea intravenoasă, iar durata acțiunii este de aproximativ 30 de minute. Debutul rapid al acțiunii este atribuit partiției rapide din sânge, peste bariera hemato-encefalică, în locurile de acțiune din creier. Tiobarbituricele (thiamilal. tiopental) au un coeficient de partiție lipid/apă excepțional de mare, care este considerat a fi baza acestei împărțiri rapide. Durata foarte scurtă de acțiune este atribuită repartizării din creier în țesuturi periferice - inițial - țesuturilor bine perfuzate și ulterior grăsimii corporale. Methohexital nu este un tiobarbituric, dar structura lui conferă proprietăți care produc o acțiune ultrascurtă (vezi discuția de la rubrica. Methohexital Sodium). Structurile - compușilor sunt date în Tabelul 14-1.

Metohexital de sodiu. Methohexital. barbituric de sodiu-(±)-l-melil-5-alil-5-(l-metil-2-pcntynil) (Brevi-ul Sodium), este un M-metil barbituric cu un pKa $_{de}$ 8,4. față de aproximativ 7,6 pentru compușii ne-N-metilați. Această modificare pK crește concentrația formei de acid liber solubil în lipide la concentrații fiziologice de ioni de hidrogen. Compusul are, de asemenea, un caracter hidrofob extins (în total nouă atomi de carbon hidrocarburi): în consecință, coeficientul de partiție lipidă/apă al formei de acid liber este ridicat. Fi- naJiy. are un loc accesibil de inactivare metabolică, CH; a la tripla legătură. În general, compusul are proprietățile de a pătrunde rapid în SNC după injectarea intravenoasă și apoi de a se redistribui rapid în alte locuri ale corpului și, de asemenea, suferă o inactivare metabolică rapidă.

Thiamylal Sodium. tiamilal. 5-alil-5-(l-metilbutil)-2-tiobarbituric de sodiu (Surital Sodium), este un tiobarbituric foarte hidrofob care are caracteristici structurale strâns legate de cele ale tiopentalului. Are proprietăți biologice asemănătoare cu cele ale tiopentalului. Administrarea intravenoasă induce inconștiența în câteva secunde, iar conștiința este recăpătată în 30 de minute.

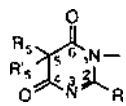
Tiopental de sodiu, USP. Tiopental de sodiu, 5-etil-5-(l-metilbutil)-2-tiobarbituric de sodiu (Pentothal Sodium). este cel mai utilizat barbituric anestezic cu acțiune ultrascurtă. În plus, compusul este prototipul pentru barbituricele cu acțiune ultrascurtă. Majoritatea discuțiilor despre modul în care structura influențează durata acțiunii în acest grup de agenți se referă în mod specific la acesta. Debutul de acțiune al compusului este aproximativ egal cu timpul necesar pentru a ajunge la creier de la locul de administrare. Conștiința este recăpătată în 30 de minute.

Benzodiazepine. Benzodiazepinele singure nu pot produce anestezie chirurgicală. Unele dintre benzodiazepinele mai deprimante ale SNC (de exemplu, diazepam și midazolam), totuși, sunt utilizate intravenos pentru a induce anestezia. Diazepum are un coeficient de partiție foarte mare lipide/apă și. în consecință, este foarte depozitat și are o acțiune foarte lungă. Așa. de obicei nu este ales pentru inducerea procedurilor anestezice pe termen scurt. Midazolamul are un coeficient de partiție lipidic/apă mai scăzut, ceea ce îmbunătățește proprietățile farmacocinetice, are un efect amnezic marcat care este apreciat în această utilizare. Proprietățile sale fizice și biologice îl fac o alegere frecventă pentru anestezia de inducție. Efectul sedativ al acestor compuși poate fi inversat de flumazenil.

Etomidat. Etomidatul (Amidatul) conține o porțiune imidazol substituită cu ester al acidului 4-carboxilic, care este prezentă și într-un număr de compuși care sunt variații structurale ale triazolului și imidazolobenzodiazepinelor. Este un modulator alosteric pozitiv al receptorilor GABA $_{A}$. Deoarece este un imidazol substituit hidrofob, un efect secundar al

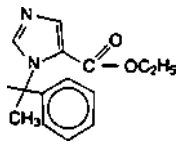
TABELUL 14-1 Barbiturice cu acțiune ultrascurtă utilizate pentru a produce anestezie generală

Structura generală

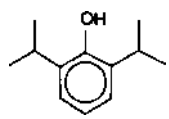


generic Nume *proprietar*	Înlocuitori Rs	Rs	Ri	Ri
Metohexital de sodiu *Brevital de sodiu*	CH,=CH-CH,-	CH 3 CHJC=C— CH — I" 3 ^3	CH a	0
Thiamylal sodium *Surital de sodiu*	CH2 = CH —CH;,—	CH 3 CHJCHJCH— CHJ	H	S
tiopental de sodiu *Pentotal de sodiu*	CH,CH ? —	CHJCHJCHJCH—	H	S

medicamentul care poate avea consecințe clinice grave este deprimarea steroidogenezei. Compusul este o bază, iar sărurile solubile în apă pot fi preparate pentru administrare intravenoasă .



Propofol. Fenolii simpli sunt rar observați printre depresorii utili ai SNC, posibil din cauza distrugerii țesuturilor și a toxicității generale, în mare parte din cauza grupării hidroxi fenolice. Este probabil ca grupările 2,6-izopropil ale propofolului (Diprivan) să influențeze în mod favorabil proprietățile biologice ale grupării hidroxil. Propofolul este util pentru inducerea și menținerea anesteziei. Nu este solubil în apă, așa că o emulsie se administrează intravenos. Penetrarea în creier este rapidă, la fel ca și redistribuirea către alte țesuturi, caracteristici compușilor cu un coeficient de partiție ridicat lipide/apă. Medicamentul se leagă alostatic de receptorii GAB A LA un loc diferit de cel al benzodiazepinei. [2]



Propolol

Alfaxalonă. Alfaxalonă. 5a-pregnan-3a-ol. 11.20- dione. este un anestezic întrerupt de mult timp, dar poate fi instructiv . A fost introdus în clinică ca o consecință a cercetărilor începute după recunoașterea proprietăților anestezice ale colesterolului și apoi a unui număr de metaboliți 3-hidroxi steroidici. După întreruperea utilizării alfaxalonei. s-a descoperit că un număr de astfel de compuși, unii produși în mod endogen, sunt modulatori alosterici pozitivi la RECEPTORII GABAA . Sunt cunoscuți și steroizi modulatori alosterici negativi, iar unii steroizi sunt modulatori pozitivi sau negativi, în funcție de concentrația lor. Se crede că modularea FUNCȚIEI GABA poate fi un rol fiziologic normal al unor astfel de steroizi. În mod colectiv, se numesc neurosteroizi. Cercetările în zonă continuă.

Clorhidrat de ketamina, USP. Ketamina. Clorhidratul de (±)-2-(<>-clorofenil)-2-metilaminociclohexanonc (Ketalar), are un mod de acțiune diferit față de ceilalți agenți anestetici din această recenzie. Ketamina a fost concepută ca o rudă structurală a agentului phen cyclidine (PCP) întrerupt din punct de vedere medical (vezi capitolul 15). cu care împărtășește o serie de proprietăți biologice. Blocarea receptorilor acidului glutamic ^-metil-D-aspartat (NMDA) explică multe dintre acțiunile celor doi compuși. Incidența halucinațiilor este mult mai mică cu ketamina decât cu fencicli dine. Ketamina produce un sentiment de disociere de evenimentele experimentate, urmată de anestezie, analgezie și uneori amnezie. Starea anestezică produsă de mina de keta a fost, de asemenea, descrisă ca anestezie cataleptică. Este

Clorhidrat de Ketamme

AGENȚI ANXIOLITICI, SEDATIVI ȘI HIPNOTICI

Lista medicamentelor anxiolitice, sedative și hipnotice este una scurtă - benzodiazepine, barbiturice și un grup divers. În plus față de lista scurtă de numită și *anestezie disociativă.* [1] Prevalența halucinațiilor și a excitației este mai mare la adulți decât la copii. Medicamentul poate fi utilizat ca unic agent (în principal pentru proceduri chirurgicale minore la copii) sau poate fi utilizat pentru a induce anestezie care este apoi menținută de unul dintre agenții puternici de inhalare sau acesta și protoxidul de azot pot fi utilizați împreună pentru anestezie generală.

I 0 .NHCH 3 • HCl

agenți analizați, o serie de medicamente aparținând altor clase farmacologice pot avea una sau mai multe dintre proprietățile anxiolitice, sedative și hipnotice. Aceste clase includ H|-antihistaminice, antiadrenergice. antipsihotice și anticonvulsivante ca exemple proeminente. În plus, alte domenii sunt explorate pentru agenții care favorizează somnul. Agoniștii receptorului adcnozin-2A (A2A) ȘI AGONIȘTII receptorului melatoninei-2 (MT2) sunt în studiu. [11] Atât adenozina, cât și melatonina sunt considerate a fi implicate în medierea naturală a somnului. Adenozina este considerată un posibil agent endogen de producere a somnului. Melatonina afectează ritmurile circadiene și poate fi un sedativ -hipnotic slab.

Linolcamida și 9,10-octadeccnoamidc au fost, de asemenea, implicate recent ca posibili agenți endogeni producători de somn. Sunt modulatori pozitivi ai receptorilor GAB A A . [1] ' Anandamida (și alți canabinoizi endogeni) probabil că nu se leagă de receptorii GABA A . Unele dintre rolurile lor în funcția SNC sunt discutate în capitolul 15. Lucrările ulterioare ar trebui să clarifice rolul exact și importanța în somn al linoleamidei și 9,10-octadccenoamidei. Pe măsură ce analizăm agenții clasificați ca anxiolitice, sedative și hipnotice, rețineți că aceste grupuri de depresive ale SNC au o relație deosebit de strânsă cu anticonvulsivante. Dovezi puternice arată că, în multe cazuri, efectele neuronale asociate cu efectele anxiolitice, sedative și hipnotice, în special modularea pozitivă a receptorilor GAB A A , SE REFERĂ ȘI LA efectele anticonvulsivante. În plus, printre anticonvulsivante pot predomina alte mecanisme de acțiune, cum ar fi blocarea canalelor de sodiu și blocarea canalului T de calciu; deci, este oportun să le discutăm separat.

Benzodiazepine și compuși înrudiți

Benzodiazepinele și medicamentele asemănătoare benzodiazepinelor se leagă de un situs de recunoaștere a benzodiazepinei, unul dintre câteva situsuri alosterice care modulează efectul legării GABA la receptorii GABAA . [2] - [3] ★ [15] Receptorul GAB A A este un canal ionic de clorură dependent de ligand . Este o proteină ancorată în membrana celulară.

brane si este penlomeric. ca și alte canale ionice dependente de ligand . Cele cinci subunități polipeptidice care alcătuiesc structura sa provin din familiile de subunități *a. (3. 8, e. tr, p.* și *8.* Există șase forme izo ale polipeptidei *a (de la t* la at). patru dintre *p* cu două variante de îmbinare și trei dintre *y* cu două variante. În prezent, se cunoaște o formă a fiecăreia dintre celelalte. Fiecare subunitate are un domeniu extracelular N-terminal , trei dintre ele, trei domenii de membrană și un domeniu tracelular, membrană și un domeniu tracelular. C-terminal extracelular.

Cel puțin 16 receptori GABA A DIFERIȚI au fost identificați până acum în creierul rozătoarelor. Compoziția subunității receptorilor are o mare influență asupra răspunsului la pini benzodiaze și alți liganzi. Majoritatea receptorilor constau din a. *p.* si ycombinatii. Dintre acestea, la. *Pi.* și *yi* sunt cele mai comune. Alte combinații foarte exprimate sunt os, *Pi. y.* și *un 2, 9s-*

y-

Locul de recunoaștere a benzodiazepinei este la capătul N extracelular al ai. *a* $_2$, *ay* și *a*^ subunități. Receptorii GABA $_A$ cu *as* sau *a* $_1$, subunitățile nu răspund la pini benzodiaze. Subunitățile ng și *a* $_h$ au un reziduu de arginină care înlocuiește histidina la poziția 101 a N-lerminalului extracelular : a, subunitățile sunt necesare pentru efectele sedative și hipnotice, iar într-o măsură mai mică sunt necesare efectele benzodiazante ale benzodiazei ; Efectele anxiolitice ale benzodiazepinelor și *ale* subunităților pot fi *implicate în alte* acțiuni *ale* benzodiazepinei este pierdut.' [5] Deși domeniul de legare al benzodiazepinelor este considerat a fi în domeniul N-lerminal al unității *a* , benzodiazepinele necesită, de asemenea, un *y.* subunitatea pentru majoritatea efectelor alosterice pozitive. Reziduurile de aminoacizi din subunitatea *a* $_1$ care au fost identificate ca situsuri cheie de legare în situsul de legare a benzodi-azepinei sunt Tyr 161, Thr l62, Gly200, Ser204. BIT 206. si Vai 211. In subunitatea *y* . Phe 77 a fost identificat. [N] '21

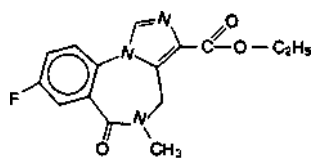
O serie de compuși care au caracteristici structurale în mare măsură legate de benzodiazepine, inclusiv fiavanoide neuro-active, imidazopiridine și pirazolopirimidine. pot acționa ca modulatori pozitivi la locul de recunoaștere a benzodiazepinei pe unul sau mai multe dintre subtipurile de receptor GABA $_A$. Compușii pot produce toate acțiunile caracteristice - benzodiazepinelor sau pot fi selectivi, așa cum sunt. de exemplu, fiavanoidele anxiolitice sau sedative-hipnoticele zolpidem și zalcphon.

Majoritatea benzodiazepinelor clasice sunt modulatori pozitivi, multe probabil neselcclive pentru toate subtipurile de receptori care răspund la benzodiazepine. Unii s-au susținut că sunt relativ selectivi ca anticonvulsivante. Astfel de medicamente, cu doar o parte din spectrul tuturor acțiunilor posibile ale benzodiazepinelor, au fost numite *agoniști parțiali.* Acest termen poate duce greșit. deoarece în această utilizare, se aplică medicamentelor care nu au toate acțiunile calitative posibile, mai degrabă decât să fie un punct pe o singură scară de activitate între un agonist și un antagonist.

Unele jB-carboline sunt modulatori negativi la situsurile modulatoare ale benzodi azepinei. În plus, există subtipuri DE RECEPTOR GABA a care recunosc benzodiazepinele, dar nu *p*- abolicii și subtipuri care recunosc jB-carbolincii, dar nu

benzodiazepine. Modulatorii negativi diminuează efectul pozitiv al GABA asupra fluxului de clorură. La animalele întregi, acestea par să crească anxietatea, să producă atacuri de panică și să îmbunătățească memoria. jB-Carbolincs au fost odată suspectați de a fi modulatori endogeni ai site-urilor de legare a benzodiazepinei. Acum. acest lucru nu este considerat probabil. Mulți experți în domeniu cred acum că nu există un ligand endogen pentru locul de recunoaștere a benzodi azepinei (situs modulator alosteric).

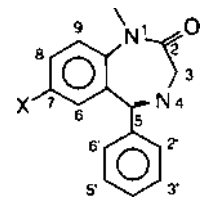
Există, de asemenea, compuși care pot ocupa locurile modulatoare ale pinului benzodiaz, nu au nici un efect asupra fluxului de clorură în sine. și blocați modulatorii pozitivi și negativi. Ei au fost numiți diferit *antagoniști, modulatori zero* și *modulatori alosterici neutralizanți.* Un astfel de compus, flumazenil. este utilizat clinic pentru a contracara efectul sedativ al benzodiazepinelor.



Flumazenil

După cum s-a menționat la rubrica de anestezice generale, există și alte situsuri alosterice care recunosc, respectiv, neurosteroizi . barbiturice, anestezice inhalatorii, alcooli si fenolul Diprivan (locuri separate). Convulsivele picrotoxina și penlylenetrazolul au locuri de legare clare pe receptorii GABA.

Domeniul benzodiazepinelor a fost deschis odată cu sinteza - clordiazcpoxidc de către Stcrnbach și descoperirea proprietăților sale farmacologice unice de către Randall. [2] Chlordi azepoxidul (vezi discuția despre compuși individuali) este o 2-amino benzodiazepină, iar alți compuși amino au fost sintetizați. Când s-a descoperit că poxidul de clordiaze este metabolizat rapid într-o serie de benzodiaze -pin-2-one active (vezi (schema generală a relațiilor metabolice). Cu toate acestea, accentul s-a mutat pe sinteza și testarea celui din urmă grup. Relațiile empirice structură-activitate (SAR) pentru activitatea antianxietică au fost aplicate în vechea declarație tabelară pentru această grupă. 2-amino group)." [23] Următoarea structură generală ajută la vizualizarea acestora.



Pentru activitate este necesar un substituent electronegativ în poziția 7 și, cu cât este mai electronegativ, cu atât activitatea este mai mare. Pozițiile 6. 8. și 9 nu trebuie înlocuite. O poziție fenil al 5 promovează activitatea. Dacă această grupare fenil este *orto* (2') sau *diortho* (2'.6') substituită cu substituenți de atragere a electronilor, activitatea este crescută. Pe de altă parte.

para scade foarte mult activitatea. Saturația dublei legături 4,5 sau o schimbare a acesteia în poziția 3,4 scade activitatea. Substituția alchil în poziția 3 scade activitatea . substituția cu un hidroxi nu. Prezența sau absența 3-hidroxilului este importantă farmacocinetic. Compușii fără hidroxil sunt nepolari, au perioade lungi de înjumătățire și sunt supuși oxidării hepatice. Compușii cu hidroxil sunt mult mai polari și sunt ușor transformați în glucuronidul excretat (a se vedea schema generală a relației metabolice). Funcția 2-carbonil este optimă pentru activitate, la fel ca atomul de azot din poziția l. Substituentul N ar trebui să fie mic.

Cercetări suplimentare au produs compuși cu un inel triazolo fuzionat, reprezentați de triazolam și alprazolam. Midazo lam. cu un inel imidazolo fuzionat, de asemenea, urmat. Acești compuși sunt metabolizați în principal prin hidroxilarea substituentului metil pe ciclul triazolo sau imidazolo. Compusul hidroxi rezultat este activ, dar este rapid conjugat . Compușii sunt, de asemenea, metabolizați prin 3-hidroxilarea inelului benzodiazepinică. În mod interesant, o grupare care atrage electroni în poziția 7 nu este necesară pentru activitatea acestor compuși.

Metabolismul benzodiazepinelor a fost studiat mult. [24,25] Unele dintre relațiile metabolice majore sunt prezentate în schema de mai jos.

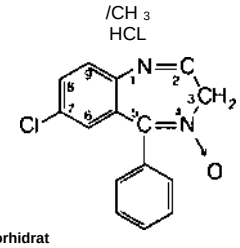
Benzodiazepinele sunt în general bine absorbite din tractul gastrointestinal (Gl), deși compușii mai polari (de exemplu cei cu un hidroxil în poziția 3) tind să fie absorbiți mai lent decât compușii mai nepolari .

Medicamentele tind să fie puternic legate de proteinele plasmatice: în general, cu cât medicamentul este mai nepolar, cu atât este mai mare legarea. Ele sunt, de asemenea, foarte eficient distribuite creierului. Aliat general . cu cât compusul este mai nepolar, cu atât este mai mare distribuția către creier, cel puțin inițial. Când diazepamul este utilizat ca anestezic, inițial se distribuie în creier și apoi se redistribuie în locurile din afara creierului.

Compușii fără gruparea 3-hidroxil au, de obicei, timpi de înjumătățire lungi și sunt supuși conversiei în compuși 3-hidroxi prin oxidare hepatică. Compușii cu gruparea 3-hidroxil au timpi de înjumătățire scurt din cauza conjugarii rapide cu 3-glucuronida. care suferă excreție urinară .

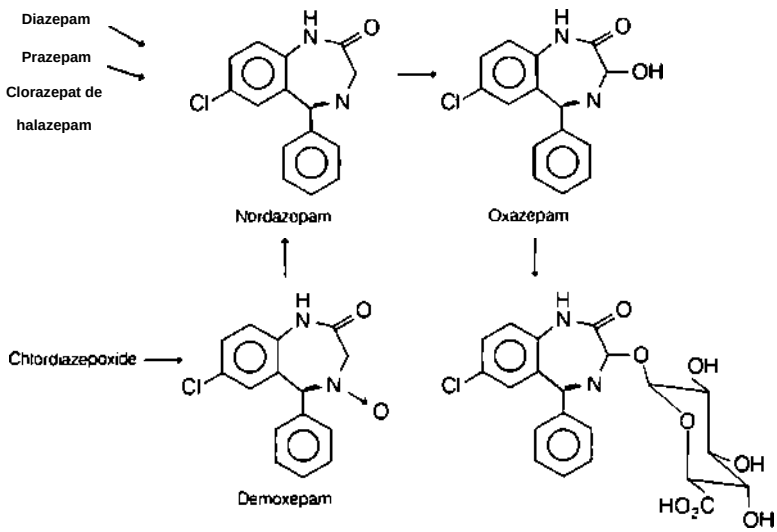
Pe lângă potențialul de abuz mai mic și o marjă de siguranță mult mai mare decât barbituricele, medicamentele au mai puține interacțiuni medicamentoase. De remarcat mai ales este faptul că nu promovează metabolismul altor medicamente.

Clordiazepoxid clorhidrat, USP. Clorhidrat de poxid de clordiaza . 7-clor-2-(metilamino)-5-fenvl- 3W-1,4-benzodiaz.epină 4-oxid monoclorhidrat (Librium). este bine absorbit din tractul Gl. Nivelurile plasmatice maxime sunt atinse în 2 până la 4 ore. N-demetilarea și hidroliza grupării amidino condensate sunt rapide și extinse, producând demoxepam ca metabolit major. Demoxepam, la rândul său, este convertit în principal în nordazepam. North- zepam. la rândul său, este convertit în principal în oxepam. care suferă conjugarea cu glucuronidul excretat. Alte căi de metabolism pot apărea, de exemplu, deschiderea inelului cu șapte atomi prin hidroliza grupării lactam.

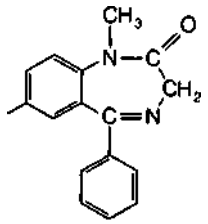


Clordiazepoxid clorhidrat

Diazepam, USP. Diazepam. 7'Clor-l.3-dihidroh metil-5-fenil-2W-l.4-benzodiazpin-2-onă (Valium), uw

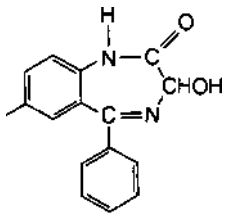


primul membru al grupului benzodiaz.pin-2-onc care a fost introdus . Este foarte nepolar și se absoarbe rapid. Diazepamul este metabolizat prin N-dcmetilare la nordazepam, care este apoi metabolizat conform schemei generale. Este utilizat pe scară largă pentru mai multe stări de anxietate și are o gamă largă suplimentară de utilizări (de exemplu, ca anticonvulsivant, premedicație în anestezie și în diferite tulburări spastice).



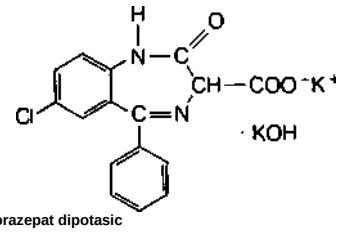
Diazepam

Oxazepam, USP. Oxazepam. 7-clor-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fcnil-2H-l.4-benzodiazpin-2-onă (Serax). poate fi considerat un prototip pentru compușii 3-hidroxi. Pentru stereochimia acestui și a altor compuși 3-hidroxi, vezi capitolul care se ocupă de metabolism. Este mult mai polar decât diazepamul, de exemplu. Metabolismul este relativ necomplicat, iar durata de acțiune este scurtă.



Oxazepam

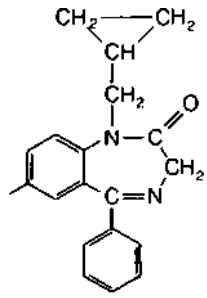
Clorazepat dipotasic. Clorazepat dipotasic. Sarea dipotasică monohidrat a acidului 7cltloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1 *H-* 1,4-benzodiazc-pin-3-carboxilic (Trantene), poate fi considerat un promedicament. Inactiv în sine, suferă pierderi rapide de apă și apoi decarboxilare la norda- «pam, care are un timp de înjumătățire lung și suferă conversie hepatică în oxazepam. În ciuda caracterului polar al Inis așa cum este administrat, deoarece este rapid transformat în tractul Gl într-un compus nepolar, are o durată de înjumătățire generală lungă .



Clorazepat dipotasic

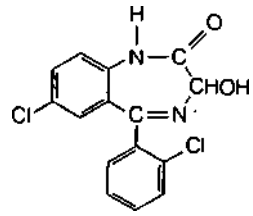
tazepam, USP. Prazepam. 7-clor-l-(ciclopropil-*.'lhil)-l.3-dihidro-5-fenil-2H-l.4-benzodiazpin-2-onă iVerstran), are un timp de înjumătățire global lung. N-dealchil extins

are loc pentru a produce nordazepam. 3-Se produce hidroxilarea atât a prazepamului, cât și a nordazepamului.



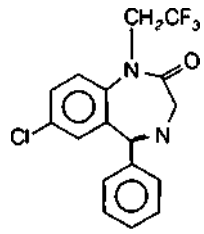
Prazepam

Lorazepam, USP. Lorazepam, 7-clor-5-(2-clor-fenil)-3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazpin-2-onă (Ativan), poate fi recunoscut ca analogul substituit 2'-cloro al oxazepamului. În conformitate cu SAR-urile generale. substituentul 2'-cloro crește activitatea. Metabolismul este relativ rapid și necomplicat din cauza grupării 3-hidroxil din compus.



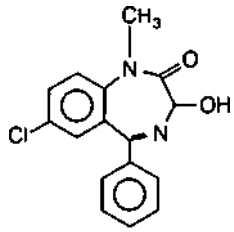
Lorazepam

Halazepam, USP. Halazepam. 7-clor-1,3-dihidro-5-fenil-l(2,2,2-trifluoretil)-2H-1,4-benzodiazpin-2-onă (Paxipam). este bine absorbit. Este activ și prezent în plasmă, dar o mare parte din activitatea sa se datorează principalelor metabo lite nordazepam și oxazepam. Medicamentul este comercializat ca anxiolitic.



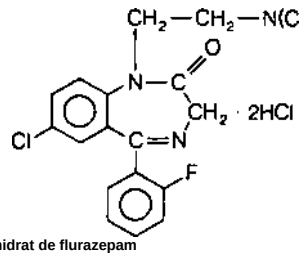
Halazepam

Temazepam. Temazepam. 7-clor-1,3-dihidro-3-hidroxi-l-metil-5-fcnil-2H-l.4-benzodiazpin-2-onă (Restoril), apare, de asemenea, ca metabolit minor al diazepamului. Poate fi vizualizat ca (V-mctyl oxazepam. Are loc o cantitate mică de N-demetilare. Metabolismul se desfășoară în principal prin conjugarea grupării 3-hidroxil, totuși. Durata acțiunii este scurtă. Se comercializează ca un hipnotic despre care se spune că are efect rezidual mic sau deloc.

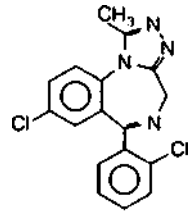


Temazepam

Clorhidrat de flurazepam, USP. **Flurazepam clorhidrat. 7-clor-l-]2-(dietilamino)etil]-5-(2-fluor-fenil)-1. 3-dihidro-2H-1. dihidroclorură de 4-bcnzodiazpin-2-onă (Dalmanc). este notabilă ca benzodiazepină comercializată aproape exclusiv Tor pentru utilizare în insomnie. Metabolismul sau lanțul lateral dialchilaminoalchil este extins. Un metabo lite major este W'-dealchil flurazepam, care are un timp de înjumătățire foarte lung și persistă câteva zile după administrare.**

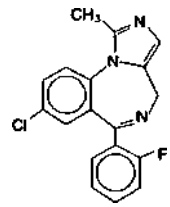


Clorhidrat de flurazepam



Triazolam

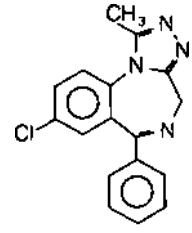
Midazolam. **Acest medicament este utilizat intravenos ca sedativ -hipnotic și ca anestezic de inducție. Informații suplimentare pot fi găsite în secțiunea despre anestezice.**



Midazolam

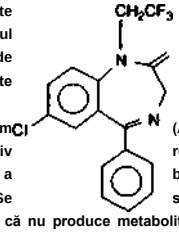
Quazepam. **Quazepam (Doral) și metaboliții săi activi au mâncat relativ selectiv pentru situsul modulator al pinului benzodiaz pe receptorii GAB** A A DE TIP I (OSL) **(adică receptori cu o subunitate a) și agenții hipnotici arc. Qua zepam este metabolizat prin oxidare la compusul 2-oxo și apoi N-dealchilalion. Ambii metaboliți sunt activi, primul fiind mai puternic și mai selectiv. După aceea. Apar 3-hidroxilalionarea și glucuronidarea.**

Alprazolam, USP. **Alprazolam. 8-clor-I-metil-6-fenil-4H-s-triaz.oio|4,3-u]l 1,4]benzodiazepina (Xanax), este absorbită rapid din tractul gastro-intestinal. Legarea de proteine este mai mică (-70%) decât în cazul majorității benzodiazepinelor. Metabolismul oxidativ al grupării metil la alcoolul metilic urmat de conjugare este rapid: în consecință, durata de acțiune este scurtă. Medicamentul este un anxiolitic foarte puternic la miligrame.**

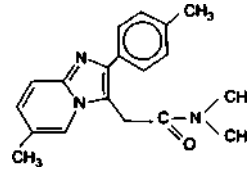


Alprazolam

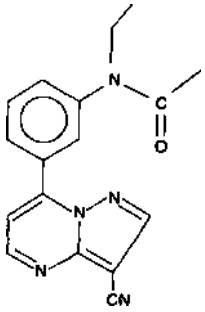
Triazolam, USP. **Triazolam. 8-clor-6-(o-clorofcnil)-l-metil-4H-s-lriazolo(4,3-a]f 1,4] benzodiazepină (Hal cion). are toate acțiunile farmacologice caracteristice benzodiazepinei. Este comercializat ca un sedativ-hipnotic medicament, dacă se spune că afectează rapid funcționarea zilnică. Alcool 1-metilic, care este apoi conjugat și excretat.**



Zolpidem. **Zolpidem (Ambicn) a atras atenția ca un modulator pozitiv relativ selectiv al site-ului de legare a benzodiazepinei. Ca atare, este un hipnotic. Se spune că lobul are acțiune relativ rapidă și că nu produce metaboliți activi. Metabolizarea grupărilor arii metil ar fi de așteptat, cu toate acestea, compușii rezultați nu ar fi de lungă durată.**



Zaleplon. **Zaleplon (Sonata) este un alt hipnotic sedativ w-1 cu proprietăți biologice generale asemănătoare cu cele ale zolpidemului. Poate avea un debut și o încetare a acțiunii mai rapide decât zolpidemul.**



Zaleplon

Metabolismul implică aldehida dehidrogenaza și sistemul citocrom.

Barbituricele

Barbituricele par să exercite cele mai multe dintre efectele lor caracteristice pe SNC prin legarea la un situs de recunoaștere alosteric pe receptorii $GABA_A$ care modulează pozitiv efectul combinației $GABA_A$-GABA . În plus , prin atașarea la situsul modulator al barbituricului, barbituricele pot crește fluxul de ioni de clorură fără ca GABA să se atașeze de situsul său receptor pe $GABA_A$. Acesta a fost numit *efect mimetic GABA.* Se crede că are legătură cu depresia profundă a SNC pe care o pot produce barbituricele.

Primul barbituric sedativ-hipnotic istoric. Acidul 5,5-di-hilbarbituric, a fost introdus în 1903. Cu timpul, s-au adăugat mulți membri, iar barbituricele au dominat câmpul sedativ-hipnotic până la apariția benzodi azepinelor. Benzodiazepinele sunt mult mai sigure de utilizat și au înlocuit barbituricele ca agenți cei mai folositori în aplicații sedative-hipnotice.

Barbituricele sunt acizi barbituric 5,5-disubstituitcd. Următoarea schemă arată cum sunt sintetizați compușii 5,5-dialchil. Înlocuirea ureei cu tiouree în reacție produce 2-tiobarbiturice. utile ca anestezice de inducție.

H COOC $_2$ H $_5$ ^COOC $_2$ H $_5$ R*— x

R— x C

H ^{Z} ^COOCjH;, Na0C $_2$ H, H ^{2x} C00C, H $_5$

Dietilmalonat Monoalchil Dietilmalonat

R. $_{COOC2H5}$

« COOC $_2$ H $_5$

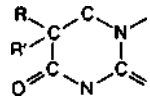
Dlalchil Dietilmalonat

O

H_2N—C—NH?

NaOC,H_6

Sodiu 5,5* Oalkylbaitxtucat



5,5-Dalkyl' barbituric Aad

Luarea în considerare a structurii acizilor barbituric 5,5-disubstituiți relevă caracterul lor acid. Cei fără substituenți metil pe azot au pKa $_{de}$ aproximativ 7,6; cei cu un substituent metil au pK $_u$ s de aproximativ 8,4. Acizii liberi au o solubilitate slabă în apă și o liposolubilitate bună (acesta din urmă în mare măsură o funcție a celor doi substituenți de hidrocarburi pe poziția 5, deși în 2-tiobarbiturice atomul de sulf crește liposolubilitatea).

Sărurile de sodiu ale barbituricelor sunt ușor de preparat și sunt solubile în apă. Soluțiile lor apoase generează o linie de pH alca. O incompatibilitate clasică este adăugarea unui agent cu un pH acid în soluție, care are ca rezultat formarea și precipitarea acidului barbituric liber insolubil în apă disubstituit. Sărurile de sodiu ale barbituricelor în soluție apoasă se descompun cu viteze diferite prin hidroliza catalizată de baze . generând pânze cu inel deschis de acizi carboxilici.

Denumirile multor barbiturice se termină cu *al* (cg. fenobar bital), părând să desemneze un compus aldehidic, deoarece hidratul de cloral era recunoscut pe scară largă ca agent sedativ-hipnotic atunci când au fost introduse primele barbiturice. Prin urmare, sufixul a fost un efort de a indica o clasă terapeutică, nu chimică.

Relații structură-activitate

Sinteza extinsă și testarea barbituricelor pe o perioadă lungă de timp au produs SAR-uri bine definite. care au fost rezumate. [26]

Ambii atomi de hidrogen din poziția 5 a acidului barbituric trebuie înlocuiți. Acest lucru se poate datora faptului că, dacă un hidrogen este disponibil la poziția 5. poate apărea tautomerizarea la un trihidroxipirimidinc foarte acid (pK, — 4). În consecință, compusul este în mare parte sub formă anionic la pH-uri fiziologice. cu puțin compus liposolubil neionic disponibil pentru a traversa bariera hemato-encefalică.

Începând cu alchilii inferiori, există o creștere a debutului și o scădere a duratei de acțiune cu creșterea conținutului de hidrocarbon până la aproximativ șapte până la nouă atomi de carbon totali substituiți pe poziția 5. Pot fi implicate lipofilitatea și capacitatea de a pătrunde în creier în primul caz și capacitatea de a pătrunde microzomii hepatici în al doilea. De asemenea, pentru mai mulți compuși hidrofobi, în al doilea rând poate fi implicată separarea creierului către alte locuri. Există o corelație inversă între numărul total de atomi de carbon substituiți pe poziția 5 și durata de acțiune, care este și mai bună atunci când se ține cont de caracterul acestor substituenți, de exemplu, caracterul relativ polar al unui substituent fenil (aproximativ un lanț alifatic cu trei până la patru atomi de carbon), ramificarea alchililor, prezența unui izolat, dublu sau triplu. În plus, aceste grupuri pot influența ușurința metabolismului oxidativ prin efectele asupra forței legăturii, precum și prin influențarea partiției .

Metabolismul barbituricelor este discutat în Capitolul 4. Este suficient să spunem că creșterea coeficientului de partiție lipide/apă crește în general rata metabolismului, cu excepția compușilor cu un coeficient de partiție lipid/apă extrem de ridicat (de exemplu, tiopental), care tind să se depoteze și, prin urmare, sunt relativ indisponibili pentru metabolism. Metabolismul urmează, în general, un model de oxidare final (ax) sau penultimul (o>-1). Reacțiile de deschidere a inelului sunt de obicei minore. N-metilarea scade durata de acțiune, în mare parte, probabil.

prin creşterea concentraţiei acidului bituric liber liposolubil . 2-Tiobarbituricele au o durata de actiune foarte scurta deoarece coeficientul de partitie lipide/apa este extrem de ridicat, favorizand depotizarea. Barbituricele sunt folosite ca sedative, ca hipnotice, pentru inducerea anesteziei şi ca anticonvulsivante. Absorbţia din tractul gastro-intestinal este bună. Legarea de proteinele din sânge este substanţială. Compuşii cu coeficienţi de partiţie lipidic/apă scăzuti pot fi excretaţi intacţi în urină. Cei cu coeficienţi mai mari de partiţie lipide/apă sunt excretaţi după metabolizare în metaboliţii polari.

Unele dintre barbituricele utilizate mai frecvent sunt descrise pe scurt în secţiunile următoare. Pentru structuri, dozele uzuale necesare pentru producerea sedării şi hipnozei, timpii de debut şi durata acţiunii, vezi Tabelul 14 2,

BARBITURATE CU O DURATA LUNGĂ DE ACŢIUNE (PESTE 6 ORE)

Barbital. Barbital. Acidul 5,5-dietilbarbituric, deşi a fost întrerupt ca sedativ-hipnotic, este interesant din cauza consecinţei biologice a coeficientului său scăzut de partiţie lipide/apă. Se elimină lent, în cea mai mare parte intact, de către rinichi.

Fenobarbital, U5P. Fenobarbital. Acidul barbituric 5-ctyl-5-phcnyb (Luminal), este un sedativ şi hipnotic cu acţiune prelungită . De asemenea, este un anticonvulsivant valoros, mai ales în crizele tonico-clonice şi parţiale generalizate (vezi discuţia despre anticonvulsivante). Metabolizarea compusului p-hidroxi urmată de glucuronidare reprezintă aproximativ 90% dintr-o doză.

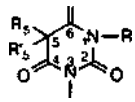
Mephobarbital, USP. Mefobarbital, acid 3-mctil-5-etil-5-fenilbarbituric (Metharbital). este mctabolic N-dealchilat la fenobarbital, pe care mulţi îl consideră că reprezintă aproape toată activitatea. Utilizarea sa principală este ca anticonvulsivant.

BARBITURATE CU O DURATA INTERMEDIARĂ DE ACŢIUNE (3 PÂNĂ LA 6 ORE)

Barbituricele cu o durată intermediară de acţiune sunt utilizate în principal ca sedative-hipnotice. Acestea includ Amobarbi tal, USP, acid 5-etil-5-izopentilbarbituric (Amytal) şi sarea sa de sodiu solubilă în apă. Amobarbital Sodium, USP, acid 5-allil-5-izopropilbarbituric (aprobarbital. Alunit): Butabarbital Sodium, USP, vela de sodiu solubilă în apă a acidului 5-sec-butil-5-etilbarbituric (Butisol Sodium).

TABELUL 14-2 Barbituricele utilizate ca sedative şi hipnotice

General Structure



generic Nume *proprietar*	Substituenţi Rs	R	RI	Doza de sedativ (mg)	Doza hipnotică (mg)	Debut obişnuit de acţiune (min)
O durată lungă de acţiune (mai mult de 6 ore)						
Mefobarbital. USP *Mobaral*	CH5	V*al*	CH,	30-100'*	100	30-60
Fenobarbital. USP *Luminal*	^^5		H	15-30"	100	20-40
B. Durata intermediară de acţiune (3 până la 6 ore)						
Amobarbital USP *Amytal*	CH_3CH_2—	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$-	H	20-40	100	20-30
Butabarbital de sodiu. USP *Butizol de sodiu*	CH_3CH_2—	CH_3CH_2CH(CH,)-	H	15-30	100	20-30
C. Durată scurtă de acţiune (mai puţin de 3 ore)						
Pentobarbital de sodiu. USP *Nembutal de sodiu*	CH_3CH_2—	$CH_3CH_2CH_2$CH(CH,)—	H	30	100	20-30
Secobarbital USP *Seconal*	CH_2=$CHCH_2$—	$CH_2CH_2CH_2$CH(CAP$_3$1) —	H	15-30	100	20-30

^Sedativ şi anticonvulsivant în timpul zilei

BARBITURATE CU O DURATA SCURTĂ DE ACȚIUNE (SUB 3 ORE)

Barbituricele care au substituenți în poziția 5 favorizează un metabolism mai rapid (de exemplu, prin creșterea coeficientului de partiție lipide/ter) decât grupul intermediar, inclusiv Pentobarbital -Sodium, USP. 5-etil-5-(l-melilbutil(barbituric) de sodiu (Nembutal): Secobarbital, USP, acid 5-alil-5-(l-metilbutil)barbituric (Seconal) și sarea de sodiu secobarbital de sodiu.

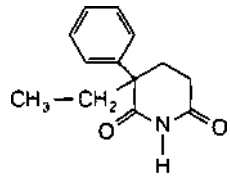
Barbituricele cu o durată de acțiune ultrascurtă sunt discutate sub agenți anestezici.

Diverse Sedative-Hipnotice

O gamă largă de structuri chimice (ex. imide, amide, alcooli) pot produce sedare și hipnoză asemănătoare cu cele produse de barbiturice. În ciuda acestei diversități structurale aparente, compușii au în general caracteristici structurale și proprietăți chimice similare: o porțiune hidrofobă și o porțiune scmipolară care poate participa la legarea tn H. În unele cazuri, modurile de acțiune sunt nedeterminate . Ca ipoteză de lucru, se poate considera că majoritatea agenților acționează prin mecanisme similare cu cele propuse pentru barbiturice și alcooli.

AMIDE ȘI IMIDE

Glutetimidă, USP. **Glutetimidă. 2-etil-2-fenil-glutarimidă (Doriden). are multe relații structurale cu barbituricele și seamănă cu ele în multe privințe din punct de vedere biologic. Este un sedativ-hipnotic eficient. Este foarte hidrofob, iar absorbția din tractul gastrointestinal este oarecum neregulată. Metabolismul este extins, iar medicamentul este un inductor enzimatic. În intervalul de dozaj terapeutic, efectele adverse tind lobii rare. Efectele toxice în cazul supradozajului sunt la fel de severe ca. și poate mai supărătoare decât cele ale ratelor de barbitu.**



Glutethimide

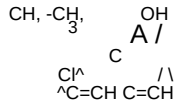
Alcoolii și carbamatul lor Derivate

Alcoolul foarte simplu etanol are o lungă istorie de utilizare i> un sedativ și hipnotic. Modurile sale de acțiune au fost descrise sub titlul anestezic și se spune că se aplică în alți alcooli. Este utilizat pe scară largă în auto-medicație ca sedativ-hipnotic. Deoarece această utilizare are atât de multe pericole, este rareori un agent preferat din punct de vedere medical.

Pe măsură ce seria omoloagă de alcooli normali urcă tramvaiul etanolului. Potența deprimantului SNC crește până la opt atomi de carbon, activitatea scăzând ulterior (parabola Meyer Overton . Capitolul 2). Ramificarea lanțului alchil mărește activitatea depresivă și. într-o serie izometrică, ordinea potenței este terțiar > secundar > primar. În parte.

aceasta se poate datora faptului că alcoolii terțiari și secundari nu sunt metabolizați prin oxidare la acizii carboxilici corespunzători. Înlocuirea unui atom de hidrogen din gruparea alchil cu un halogen mărește porțiunea alchil și. în consecință, pentru compușii cu greutate moleculară mai mică, crește potența. Carbamilarea alcoolilor crește în general potența depresivă. Grupările carbamate sunt în general mult mai rezistente la inactivarea metabolică decât funcțiile hidroxil. Majoritatea alcoolilor și carbamaților au fost înlocuiți ca sedative -hipnotice. O serie de compuși difuncționali (de exemplu, diol carbamati) au acțiune depresivă asupra cordonului în plus - față de creier și sunt păstrați în principal prin proprietățile lor relaxante ale mușchilor scheletici.

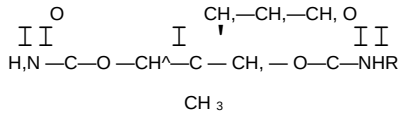
Etclorvinol, USP. **Etclorvinol, l-clor-3-etil-l-pcnten-4-in-3-ol (Placidyl). este un sedativ-hipnotic cu debut rapid si durata scurta de actiune. Metabolismul, care implică probabil gruparea hidroxil, reprezintă aproximativ 90% dintr-o doză. Supradozajul acut are mai multe caracteristici cu supradozajul cu barbi turat.**



Etclorvinol

Meprobamat, USP. **Meprobamat. dicarbamat de 2-metil-2-propiltrimctilen. Dicarbamatul de 2-melil-2-propil-1,3-propandiol (Equanil. Miltown), este oficial indicat ca agent antianxietate. Este, de asemenea, un agent sedativ-hipnotic. Are o serie de proprietăți farmacologice generale asemănătoare cu cele ale benzodiazepinelor și barbituricelor. Mecanismul de acțiune care stă la baza efectelor anxiolitice este necunoscut, dar poate implica efecte asupra conductibilității în anumite uree cerebrale. [27] Nu pare să acționeze prin efecte asupra sistemelor GABAergice. Medicamentul este eficient împotriva convulsiilor de absență și poate agrava crizele tonico-clonice generalizate.**

Meprobamatul este, de asemenea, un relaxant al mușchilor scheletici cu acțiune centrală. Agenții din acest grup găsesc folosință într-o serie de afecțiuni, cum ar fi tulpinile și entorsele care pot produce spasm muscular acut. Au proprietăți de blocare interneuronale la nivelul măduvei spinării, despre care se spune că sunt parțial responsabile pentru relaxarea mușchilor scheletici. [27] De asemenea, proprietățile generale de deprimare a SNC pe care le posedă pot contribui . sau să fie în principal responsabil pentru. mușchii scheletici relaxează activitatea furnicilor. Compușii dihidric și derivații lor de carbamat (urethane), așa cum este descris mai sus în discuția despre meprobamat, sunt membri proeminenți ai grupului.



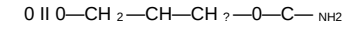
Meprobamat	**R = H**
Carisoprodol	**R - —CH(CH,)_**

Carbamat de clorfenezină. **Carbamat de clorfenezină. bcarbamat de 3^/><'hlorofenoxiM.2-propanedtol (Mao-**

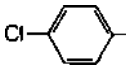
tardiv), este derivatul p-clor substituit şi l-carbamat al compusului plumb în dezvoltarea acestui grup de agenţi, mefenesina.

Mefenesina este slab activă şi de scurtă durată din cauza metabolismului facil al grupării hidroxil primare. Carbamia laţie a acestui grup creşte activitatea. p-Clorarea creşte coeficientul de partiţie lipide/apă şi etanşează poziţia *para* de hidroxilare.

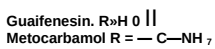
Metabolismul, încă destul de rapid, implică glucuronidarea grupării hidroxil secundare. Timpul de înjumătăţire biologică la om este de 3,5 ore.



Clorfenosm Carbamat

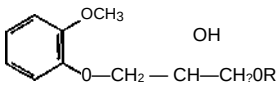


Metocarbamol, USP. Metocarbamol. 1-carbamat de 3-(o-metoxifcnoxi)-1,2-propandiol (Robaxin). se spune că are un efect mai susţinut decât mefenesina. Locurile probabile pentru atacul metabolic includ gruparea hidroxil secundară şi cele două poziţii ale inelului opuse funcţiilor eterului. Compusul de bază dihidric, guaifenesin, este utilizat ca expectorant.



Guaifenesin. R»H
Metocarbamol R = — C—NH

Carisoprodol, USP. Carisoprodol. Dicarbamat de A'-izopropil-2-metil-2-propil-l.3-propandiol. 2-metil-2-propil-l,3-propandiol carbamat izopropilcarbamat (Soma), este ruda mono-AZ-izopropil-substituită a lui -



probamat. Structura este dată în discuţia despre mepro bamat. Este indicat în afecţiuni scheletomuzeulare acute caracterizate prin durere, rigiditate şi spasm. După cum se poate aştepta. un efect secundar major al medicamentului este somnolenţa.

ALDEHIDE ŞI DERIVAŢII LOR

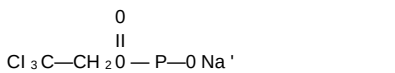
Din motive chimice care sunt uşor de raţionalizat, puţine aldehide sunt medicamente hipnotice valoroase. Aldehida utilizată. cloralul (ca hidrat), se crede că acţionează în principal prin intermediul unui metabolit, tricloroetanol. Acetaldehida este utilizată ca derivat ciclic de trimcr, paraldehida, care poate fi grupată şi ca eter.

Hidrat de cloral, USP. Hidrat de clor, dehidă tricloroacetal monohidrat. CC)jCH(OH); (Noctec). este un hidrat de aldehidă suficient de stabil pentru a fi izolat. Stabilitatea relativă a acestui gem-diol se datorează în mare măsură unei respingeri dipol-dipol nefavorabile între carbonul tricloromctil şi carbonul carbonil prezent în compusul carbonil părinte . [28]

Hidratul de cloral este instabil în soluţii alcaline, trecând prin ultima etapă a reacţiei cu haloform pentru a produce cloroform.

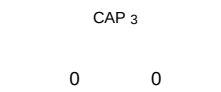
şi ion formiat. În soluţii hidroalcoolice, formează hemiacetalul cu etanol. Dacă acest compus este sau nu baza pentru efectul notoriu şi potenţial letal al combinaţiei de etanol şi hidrat de cloral („Mickey Finn") este controversat. Ar putea fi, de asemenea, implicat sinergismul dintre doi depresori SNC diferiţi. În plus, etanol, prin creşterea concentraţiei de NADH. intensifică reducerea cloralului la metabolitul mai activ tricloroetanol . iar cloralul poate inhiba metabolismul alcoolului deoarece inhibă alcool dehidrogenaza. Deşi am sugerat că hidratul de cloral în sine poate acţiona ca un hipnotic / hidratul de cloral este foarte rapid transformat în tricloroetanol. care, în general, se presupune că reprezintă aproape tot efectul hipnotic lite. Se pare că are o legare puternică harbituratc-likt de receptorii GAB A A .

Triclofos de sodiu. Triclofos de sodiu. 2.2.2.-tricloretanol dihidrogen fosfat sarea monosodica (Triclosl. este iritant pentru mucoasa Gl. Metabolitul său activ, tricloroetanol . are, de asemenea, efecte neplăcute de Gl atunci când este administrat oral Triclofos este sarea de sodiu neiritantă a esterului fosfalic al tricloroetanolului, transformat conform tricloroetanolului şi este transformat în tricloroetanol. triclofos de sodiu produce efecte pe SNC - similare cu cele ale hidratului de cloral oral.



Triclofos de sodiu

Paraldehidă, USP. Paraldehidă. 2,4,6-trinietil-s-tno-oxan; paracctaldehidă. este recunoscut ca fiind ciclic (rimer de acetaldehidă. Este un lichid cu un miros caracteristic puternic delectabil în aerul expirat şi cu un gust neplăcut Aceste proprietăţi limitează utilizarea aproape exclusiv la un cadru instituţional (de ex. în tratarea delirium tremens). În trecut, când recipientele erau deschise şi intra aerul, AU avut loc apoi reîncbidere, oxidare şi lăsat să se reînchidă, iar oxidarea poate fi provocată de glaciare. acid acetic.



Paraldehidă

ANTIPSIHOTICE

Antipsihoticele sunt medicamente care ameliorează aberaţia menială, care sunt caracteristice psihozelor. Psihozele diferă de tulburările comportamentale mai uşoare, cum ar fi tulburările de anxietate, prin aceea că gândirea tinde să fie ilogică, bizară şi slab organizată. Important este că pacienţii au dificultăţi în a înţelege realitatea şi propriile lor condiţii. Există halucinaţii ok (de obicei auditive) şi iluzii.

În schizofrenii, pe lângă aceste simptome.

numite simptome pozitive, există simptome negative reprezentate de apatie, retragere socială şi anhedonie. Pot fi observate şi deficite cognitive .

Psihozele pot fi organice şi legate de o substanţă chimică toxică specifică (de ex. delirul produs de agenţi anticolinergici centrali), un antagonist NMDA (de exemplu, fenciclidină), un proces de boală definit (de ex. demenţa) sau pot fi idiopatice . Psihozele idiopatice pot fi acute sau cronice. S-a raportat că reacţiile psihotice acute idiopatice urmează stresul extrem de sever pe termen scurt. Schizofrenia este un grup de tulburări psihotice cronice idiopatice cu sjmplomologia generală descrisă mai sus.

Termenul de *antipsihotic* a fost lent în a câştiga acceptare. Acum este larg recunoscut că antipsihoticele diminuează de fapt tulburarea de gândire de bază, care este caracteristica principală a schizofreniei. Agenţii au adesea un efect calmant la pacienţii psihotici agitaţi; prin urmare, au fost denumite şi *tranchilizante majore.* În cele din urmă, deoarece reduc reactivitatea la stimulii emoţionali, cu un efect redus asupra conştiinţei, sunt denumite *neuroleptice.*

Cele mai frecvente utilizări ale acestor agenţi sunt în tulburările maniacale şi schizofreniile. În tulburările maniacale, agenţii pot bloca DA la nivelul receptorilor limbici D şi D, reducând euforia. gândire delirante şi

hiperactivitate. În psihozele idiopatice cronice (schizofrenii), atât - antipsihoticele convenționale (tipice) cât și cele mai noi (majoritatea sunt atipice) par să acționeze în beneficiul simptomelor pozitive prin blocarea DA a D ; și D, receptori limbici. [1] Bazele activității grupului atipic împotriva simptomelor negative pot fi blocarea receptorilor seroto - 2A (5-HT -A), blocarea receptorilor încă de determinat și, posibil, blocul D striatal scăzut. [1,'"] A fost demonstrat un antagonism competitiv clasic la receptorii D și D>. De asemenea, în receptorii exprimați recombinant . agonismul invers a fost demonstrat. Pentru ca acest lucru să se aplice in vivo, trebuie să se arate o stare fundamentală a activității dopaminergice. Unele semne preliminare indică faptul că acest lucru este probabil. [1]

În schizofrenii, care au o etiologie extrem de complexă și multifactorială. [51,52] leziunea fundamentală pare a fi un defect al mecanismului de acces informațional al creierului . O ușoară anomalie a răspunsului de tresărire poate fi observată în copilărie, dar boala nu apare decât laică în a doua decadă sau în a treia decadă de viață. În principiu, sistemul de blocare are dificultăți în a discrimina între stimulii relevanți și irelevanți. Percepția este ilogică. Pornind de la aceasta, gândul și acțiunile devin ilogice. Deși leziunile structurale sau anatomice reale nu sunt proprii. defectul de bază pare să implice hiperactivitatea neuronilor dopaminergici din sistemul mcsolimbic. Unii in- ■eMigalouri sugerează că aceasta este cauza majorității, dacă nu a tuturor. a simptomelor comune ale bolii. SIMPTOMELE negative (de exemplu, retragerea socială) pot fi considerate simptome secundare. Alții susțin că toate sau o parte din cele de mai sus sunt excesiv de reducționiste și că alte leziuni provoacă unele „toate simptomele.

Un motiv major pentru interesul recent pentru simptomele negative ale schizofreniei a fost introducerea antipsihoticelor Apical, spre deosebire de antipsihoticele tipice. Anti-cvychorics tipice au început cu descoperirea fortuită a activității Jilipsihotice a clorpromazinei. Mulți compuși >cresintetizați, de obicei având ca model clorpromazina, mill«.-potențialul antipsihotic evaluat. O asociere clară cu capacitatea de a bloca DA la receptorii mcsolimbic D
a fost stabilit. În timpul aceluiași var, s-a stabilit că psihoza indusă de amfetamine este cauzată de supraactivarea mezolinrbic D ; receptori și considerată a fi cea mai apropiată dintre diferitele psihoze model induse chimic de schizofrenii.

Ure antipsihoticele tipice convenționale sunt caracterizate prin producerea de EPS. aproximativ aproximând simptomele bolii Parkinson. Acestea sunt reversibile la întreruperea sau scăderea dozei de medicament și sunt asociate cu blocarea DA la receptorii D, striatali. După o terapie susținută în doze mari cu antipsihotice, un EPS care a apărut târziu. poate apărea dischinezie tardivă. Simptomatologia generală seamănă cu agoniștii receptorilor NMDA în general nu au fost productivi din cauza efectelor excitatoare şi neurotoxice ale agenţilor testaţi. Identificarea subtipurilor de receptori susceptibili ca ținte, folosind modularea glicinei sau agoniștii receptorilor metabotropi din grupa II pentru a modula receptorii NMDA, a fost propusă pentru a evita problemele asociate cu agoniștii NMDA.

Receptorii acidului glutamic ionotrop a-amino-3-hidroxi-5-mctil-4-izoxazolc propionic (AMPA) sunt activați de ampakinele care pătrund în creier. Există sugestii că acești agenți exercită unele acțiuni antipsihotice prin creșterea activității glutaminergice.

Compușii antipsihotici individuali sunt acum luați în considerare. Motivul dopamină substituită este util ca dispozitiv organizațional. Antipsihoticele atipice sunt indicate atunci când apar. Creșterea viitoare în acest domeniu ar trebui să fie interesantă.

Phenothlazlnes

Mulți derivați de fenotiazină potențial utili au fost sintetizați și evaluați farmacologic. În consecință, corpul mare de informații permite afirmații precise despre caracteristicile structurale asociate activității. Multe dintre simptomele coreei Huntington. Se crede că afecțiunea provine din compensarea biologică (D crescută ; activitate) pentru blocul D striatal al medicamentelor antipsihotice.

Antipsihoticele atipice datează de la descoperirea pinului cloza. proprietățile sale antipsihotice și producția mult mai scăzută de EPS. Unii cercetători își exprimă îngrijorarea că antipsihoticele tipice, în special prin producerea EPS. introduce efecte induse de medicamente care sunt greu de distins de simptomele negative. Acest lucru conduce la opinia că scăderea EPS poate explica simptomele negative percepute. Este. cu toate acestea, se pare, de asemenea, mai activ împotriva simptomelor negative ale schizofreniei, independent de EPS redus. și are un fișier profil unic, extins în special, care blochează receptorii . Compușii sunt acum în curs de sinteză și sunt testați la diverșii receptori ai SNC la care acționează clozapina pentru a determina rolul acestor receptori în schizofrenie.

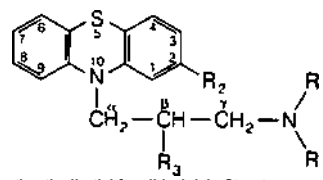
De asemenea, a contribuit la dezvoltarea antipsicoticelor tipice - introducerea risperidonei. Are EPS redus. are activitate crescută împotriva simptomelor negative și. în plus față de capacitatea de blocare a DA, este un antagonist A 5-HT . O vedere a medicamentului este că combină structural caracteristicile unui antidepresiv și ale unui antipsihotic, astfel încât cele două efecte ale medicamentului sunt atinse. Legat de aceasta este opinia că cel puțin unele simptome negative (de exemplu, depresie, cu retragere) sunt secundare simptomelor pozitive. Totuși, a fost avansată opinia că receptorii 5-HT M sunt implicați parțial (simptomele negative) sau în întregime în schizofrenia. Până acum. dovezile par să fie că agenții 5-HT, A intermitent nu ameliorează efectele pozitive ale schizofreniei . [10] Opinia că hiperactivitatea 5-HT 3A este sursa simptomelor negative (parte a psihozei de bază) nu este dovedită în prezent, deși unii spun că a fost slăbită. [1"]

Un rezultat al dezvoltării antipsihoticelor atipice a fost un interes reînnoit pentru modele de psihoză, altele decât modelul amfetamină. În conformitate cu posibila implicare dual㠠a 5-HT și DA. modelul de dietilamidă a acidului lisergic a fost citat ca schizofrenie mai potrivită decât modelul cu amfetamine. Dar. acest lucru a fost contestat. Interesul pentru implicarea serotoninergică este încă mare și implică elucidarea rolurilor receptorilor 5-HT h și 5-HT 7 .

Interesul rămâne în înțelegerea psihozei produse de mai multe anticolinergice centrale. Agoniștii muscarinici (M| și M,) par să ofere cea mai bună abordare în acest moment. [11] Rolul receptorului M așteaptă sinteza medicamentelor specifice Mj. [14]

Psihoza indusă de fenciclidină a fost propusă ca model superior pentru schizofrenie deoarece prezintă atât simptome pozitive, cât și negative. [1] „Sugerează că în schizofrenie apar deficite ale funcției glutaminergice. Rezultate ale

caracteristici au fost rezumate și interpretate de Gordon și colab. [35] Cea mai bună poziție pentru înlocuire este poziția 2. Activitatea crește (cu unele excepții) pe măsură ce capacitatea de retragere a electronilor crește. O altă trăsătură structurală posibil importantă a compușilor mai puternici este prezența unei perechi de electroni neîmpărțite pe un atom sau atomi ai substituentului 2. Substituția la poziția 3 poate îmbunătăți activitatea față de compușii nesubstituiți , dar nu la fel de semnificativ ca substituția la poziția 2 . Substituția la poziția I are un efect dăunător asupra activității antipsihotice, la fel ca (într-o măsură mai mică) substituția la poziția 4.



Agenți antipsihotici fenoihiazinici - Structura generală

Semnificația acestor efecte de substituent ar putea fi aceea că atomul de

hidrogen al grupării amino protonate a lanțului lateral H se leagă de o pereche de electroni a unui atom al substituentului 2 pentru a dezvolta un aranjament asemănător DA. Horn şi Snyder, din cristalografia cu raze X, au propus că inelul clor-substituit al bazei de clorpromazină ar putea fi suprapus asupra inelului aromatic al bazei dopaminei cu atomul de sulf aliniat cu p-hidroxilul dopaminei şi grupările amino alifatice ale celor doi compuși de asemenea aliniate. [36] Modelul utilizat aici se bazează pe interpretarea SAR de către Gordon şi colab. [35] şi cu privire la propunerea Horn şi Snyder [36,] dar implică mai degrabă specia protonată decât baza liberă. Efectul substituentului în poziţia l ar putea fi acela de a interfera cu capacitatea catenei laterale de a aduce gruparea amino protonată în proximitatea cu substituentul 2 . În schema Horn şi Snyder. [36] atomul de sulf la

poziţia 5 este într-o poziţie analogă cu p-hidroxilul dopaminei şi i s-a atribuit, de asemenea, o funcţie de legare la receptor de către Gordon şi colab. [35] Un substituent în poziţia 4 poate interfera cu legarea receptorului de către atomul de sulf.

Este necesar lanțul cu trei atomi între poziția 10 și azotul amino. Scurtarea sau prelungirea lanțului în această poziție scade drastic activitatea. Lungimea lanțului cu trei atomi poate fi necesară pentru a aduce azotul amino protonat în apropiere de substituentul 2.

Așa cum era de așteptat, ramificarea cu grupuri mari (de exemplu, phenyh scade activitatea, la fel ca ramificarea cu grupuri polare Ramificarea metil pe poziția *p* are un efect variabil asupra activității. Mai important, potența antipsihotică a izomerilor *lew* (mai activi) și *dextro* diferă foarte mult. Acest lucru a fost luat de mult timp pentru a sugera că o potrivire precisă (adică ocuparea site-ului receptor) este implicată în acțiunea acestor compuși.

Scăderile în dimensiune de la o grupă dimetilamino (de exemplu, trecerea la un monomcthylamino) scad foarte mult activitatea, la fel ca - mărimea efectivă crește, cum ar fi cea care apare cu W-dietilamino. Odată ce cerința fundamentală de anr/rr- dimensiunea *vie* de aproximativ acel echivalent cu un dimctilamino este menținută. ca și în fuziunea substituenților NN-dietil pentru a genera o grupare pirolidino, activitatea poate fi îmbunătățită cu creșterea lungimii lanțului, ca în compușii piperizino N,-substituiți.

Mărimea critică a grupurilor de pe atomul amino sugerează importanța grupării amino (aici protonată) pentru atașarea receptorului. Efectul lungimii lanțului adăugată odată ce cerința de dimensiune critică este îndeplinită, ar putea fi o afinitate crescută. Se pare că a fost demonstrat în mod rezonabil că speciile protonate tlic ale fenotiazincilor se pot lega de receptorii DA. [37]

Metabolizarea fenotiazinelor este complexă în detaliu, dar în general simplă. O cale majoră este hidroxilarea sistemului triciclic. Modelul obișnuit, pentru care există motive chimice întemeiate, este hidroxilarea *pentru* atomul 10-nitrogcii al inelului, altul decât inelul care poartă - substituentul care atrage electroni în poziția 2. Astfel, metabolitul inițial major este frecvent compusul 7-hidroxi. Acest compus este metabolizat în continuare prin conjugare cu acid glucuronic, iar conjugatul este excretat. Sunt disponibile recenzii detaliate ale metaboliților fenotiazinelor (precum și SAR-urile și factorii farmacocinetici). [38]

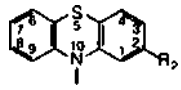
PRODUSE

Structurile derivaților de fenoihiazin descriși mai jos sunt prezentate în Tabelul 14-3.

Promazine. Promazina, I0-|3-(dimcthylamino)propil-(fenotiazina monoclorhidric (Sparina), a fost introdusă în terapia antipsihotică după ruda sa 2-chioro-subsu- sută. Substituentul 2H *față de* substituentul 20 dă o scădere a potenței în miligrame, ca o scădere a potenței în miligrame, ca o scădere a potenței de miligrame a lui Gordon, ca antipsihotic. de asemenea, a scăzut, ceea ce poate fi semnificativ, mai ales dacă în< a scăzut mai puțin decât potența antipsihotică.

Clorpromazină clorhidrat, USP. Clorpromazină clorhidrat. Monoclorhidratul de 2-clor-1O-[3-(dimetilamino)propilfenotiazinc (torazina) a fost primul compus fenotiazin introdus în terapie. Ili<

TABELUL 14-3 Derivați de fenotiazină



Generic Name *Proprietary Name*	Dfalkylamino lant lateral	„1
Propil **Clorhidrat de promazină, USP** ***Sparine***	**- (CH2) 3N (CH3) 2** - HCl	**H**
Clorpromazină clorhidrat. USP ***Torazine***	**-(CH2) 3N (CH3) 2 . HCl**	**Cl**
Clorhidrat de trilupromazină. USP ***Vespnn***	**— (CH2) 3N (CH3) 2 . HCl**	**CF 3**
Lanț lateral Akyl Piperidyl		
	-KH2) ,-C^ ' HCl	
Clorhidrat de tioridazină. USP *Mellaril*		SCH 3
	CAP 3	
	— (CH2) f -C ^ · CtH5SO3H	
Besilat de mezoridazină.USP *Serentil*	**1** CAP 3	**0 Î** **SCH 3**
Lanț lateral de propil piperazină		
Prochlorperazine maleale, USP ***Compazine***	**—(CH 2) 3 —N 'M—CH 3 • 2C 4 H 4 O 4**	**din**
Clorhidrat de trifluoperazină. USP ***Stelazine***	-ICHJIJ-NQN-CHJ • **2HCl**	VEZI 3
Perfenazina, USP ***Trilalon***	**-(CH2) 3 . N'M - CH2** - CH2 **- OH**	**Cl**
Clorhidrat de flufenazină, USP ***Permite. Prolirin***	**-(CH2) 3 . N^N-CH2-** CH2 **-** OH **-2HCl**	CF 3

Mill util ca antipsihotic. Alte utilizări sunt în greață și vărsături și sughiț. Il este compusul de referință în comparațiile xtivity, adică. compusul cu care se compară alții. Medicamentul are proprietăți sedative și hipotensive semnificative, reflectând posibil activitatea de blocare >i-noradrenergică centrală și respectiv periferică. Efectele activității anticolinergice periferice sunt frecvente. Ca și în cazul fenotiazinelor ei, efectele altor kilograme depresive ale SNC, cum ar fi sedativele și anestezicele, pot fi potențate.

Clorhidrat de triflupromazină, USP. **Triflupronia- <w clorhidrat, 10-[3-(dimetilamino)propil|-2-(Iriflu- mncihiDfenotiazină monoclorhidrat (Vesprin) are efecte sedative și hipotensive mai scăzute decât clorpromazina și o potență mai mare în miligrame ca antipsihotic. EPS sunt mai mari. 2-CF 3 versus 2-Cl este asociat cu aceste modificări. În general, medicamentul are utilizări analoge cu cele ale clorpromazinei.**

Clorhidrat de tioridazină, USP. Clorhidrat **de tioridazină . Monoclorhidratul de IO-[2-(I-mctil-2-piperidil)etil|-2-(metil-tio)fenolhiazină (Mellaril) este un membru al subgrupului de piperidină a fenotiazinelor. Medicamentul are o tendință relativ scăzută de a produce EPS. Medicamentul are activitate anticolinergică mare, iar această activitate în striat, contrabalansând un bloc DA striat, poate fi responsabilă pentru EPS scăzut. De asemenea, s-a sugerat că poate exista o selectivitate crescută a receptorului DA, ceea ce poate**

fii responsabil. Medicamentul are activitate sedativă și hipotensivă în coitinioit cu clorpromazină și activitate antiemetică mai mică. La doze mari s-a observat retinopatia pigmentară . Un metabolit al medicamentului este ntesoridazina (discutat în continuare).

Besilat de mezoridazină, USP. Mezoridazină bcsilat, IO-(2-(metil-2-piperidil)etliil|-2-(ittetilsulfinil)fenotiazinc monobenzensulfonat (Serentil), împărtășește multe proprietăți cu tioridazina. Cu toate acestea, nu a fost raportată nicio retinopatie pigmentară.

Maleat de proclorperazină, USP. Maleatul de proclorperazină, 2-clor-IO-(.3-(4-metil-l-piperaz.inil)propil]-fenotiazină maleat (Compazine), se află în subgrupul piperazinelor fenotiazinelor, caracterizat prin potență antipsihotică înaltă miligramă, o prevalență ridicată a EPS și un efect sedativ mai autonom și scazut asupra EPS. Cu toate acestea, din cauza prevalenței ridicate a EPS, este utilizat în principal pentru efectul său antiemetic, nu pentru efectul său antipsihotic.

Perfenazina, USP. Perfenazina. 4-(3-(2-clorfen-notiazin-IO-il)propil|pipcrazincthanol: 2-clor-IO-|3-[4-(2-hidroxietil)pipcrazinil|propil|plienotiazina (Tri lafon), este un antipsihotic și antiemetic eficient.

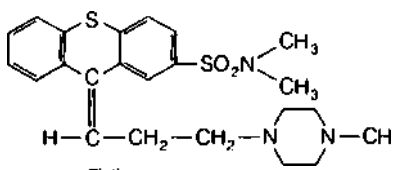
Clorhidrat de flufenazină, USP. Membrul subgrupului de piperazină cu o grupă trifluormetil la poziția 2 a sistemului fenotiazină și cea mai puternică fenotiazină antipsihotică pe bază de miligrame este clorhidratul de flufen azină. Diclorhidrat de 4-|3-|2-(trifluormetil)fenazin-10-il]propil)-1-piperazinetanol. Diclorhidrat de IO[3-|4-(2-hidroxictilDpiperazinil)propil]-2-trifluormetilfcnotiazină (Pcrnritil. Prolixin). Este, de asemenea, disponibil ca doi esteri liposolubili pentru injecție intramusculară de depozit . enantatul (esterul acidului heptanoic) și esterul decanoat. Aceste preparate cu acțiune prelungită sunt utilizate în tratarea pacienților psihotici care nu își iau medicamentele sau sunt supuși recidivelor frecvente.

Analogi inel ai fenotiazinei: tioxantene, dlbenzoxazeplne și dibenzodiazepine

Analogii de inel ai fcnotiazinelor sunt rude structurale ale antipsihoticelor fenotiazinice. Majoritatea au multe proprietăți clinice cu fenotiazinele. Dibenzodiazep ine clozapina are unele diferențe importante, cu toate acestea, nu există o producție foarte scăzută de EPS și o reducere a simptomelor negative. Este un antipsihotic atipic important.

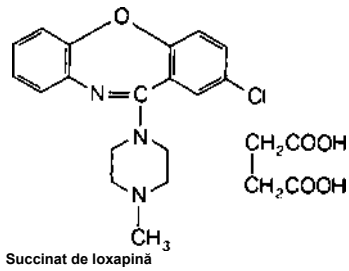
Tiotixen, USP. Sistemul tioxantenic diferă de sistemul fenotiazină prin înlocuirea fragmentului NH cu un atom de carbon legat dublu de lanțul lateral propilidic. Cu substituentul în poziția 2. Se produc izomeri *Z* și *E.* În conformitate cu conceptul că antipsihoticele utile în prezent pot fi suprapuse DA. izomerii *Z* sunt izomerii antipsihotici mai activi. Compușii grupului sunt foarte asemănători în farmacologia

proprietăți logice ale fenotiazinelor corespunzătoare. Astfel, tiothixenul (Z-/V-dimetil-9-[3-(4-metil-l-piperazinil)propilidcne|tioxanthcnc-2-sulfonamidă (Navanc), prezintă proprietăți similare cu cele ale subgrupului piperazin al fenotiazinelor.



Tiotixen

Un derivat de dibenzoxazcpinc utilizat este succinatul de loxapină , 2-clor-l-(4-metil-l-pipcrazinil)dibenz]b. /]]!. succinat de 4]oxazepină (Daxolitt). Relația structurală cu antipsihoticele fenotiazinice este evidentă. Este un -antipsihotic eficient și are efecte secundare similare cu cele raportate pentru fenotiazine.

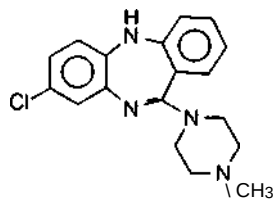


Succinat de loxapină

Derivatul de dibenzodiazepină este clozapina (Clozank 11 nu este un antipsihotic puternic pe o bază de miligrame (rețineți orientarea grupului Mmetil pipcrazino relativ în atomul de clor). Este eficient atât împotriva simptomelor pozitive, cât și negative ale schizofreniei și are o tendință scăzută de a produce EPS. Există restricții legale cu privire la utilizarea sa de o frecvență relativ ridicată a altor două cauze relativ ridicate ale schizofreniei. antipsihoticele sunt încercate înainte de recurs» terapia cu clozapină.

Huorobutirofenone

Fluorobutirofenonele aparțin unui GM mult studiat; de compuși, dintre care mulți au un nivel ridicat de antipsihoti. activitate. Doar câteva dintre acestea sunt folosite în Scara Unită, ceea ce poate induce în eroare cu privire la importanța jrnr-ului și a rudelor sale evoluate. Cerința structural- brad



Clozapine

activitatea antipsihotică în grup este bine elaborată.™ Caracteristicile generale sunt exprimate în următoarea structură.

AR,X(CH ?) n -N _____ <K y 2

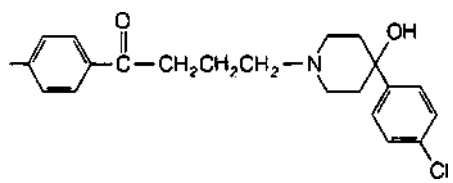
Activitatea optimă se vede atunci când AR, este un sistem aromatic. A/>substituentul fluor ajută la activitatea. Când X = C = O. se vede activitate optimă, deși alte grupuri. C(H)OH și CtHlaril. da, de asemenea, o activitate bună. Când n = 3. activitatea este optimă: lanțurile mai lungi sau mai mici scad activitatea. Azotul amino alifatic este necesar, iar cea mai mare activitate este „în momentul în care este încnrpnratcd într-o formă ciclică. AR, este un inel aromat si este necesar. Il ar trebui să fie atașat direct la poziția 4 sau (ocazional) separat de ea de un atom intermediar. Grupul Y poate varia și asista activitatea. Un exemplu este gruparea hidroxil a haloperidolului.

SAR-urile empirice ar putea fi interpretate pentru a sugera că fragmentul 4-ary J piperidino este superpozabil pe fragmentul 2-phcnyletilamino al dopaminei și. în consecință, ar putea promova afinitatea pentru receptorii D. și $_{D3}$. Substituentul lung Valchil ar putea ajuta la promovarea afinității receptorului și la producerea activității de antagonism a receptorului și/sau agonism invers.

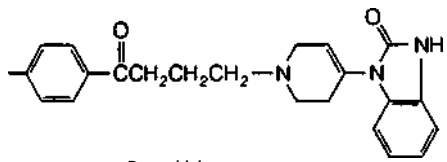
Unii membri ai clasei sunt agenți antipsihotici extrem de puternici și antagoniști ai receptorilor D și Dj. EPS sunt extrem de marcate la unii membri ai acestei clase, ceea ce poate. în parte, se datorează unui bloc DA puternic în striat și aproape niciun bloc anticolinergic striat compensator. Majoritatea compușilor nu au caracteristicile structurale asociate cu o activitate anticolinergică eficientă.

Haloperidol, USP. Haloperidol, 4|4-(p-clorfenil)-4-hidmxipiperidol]-4'-/i-fluorbutirofenonc (Haldnl). are un antipsihotic puternic util în schizofrenie și în problemele psihice asociate cu afectarea creierului. Este adesea ales agentul pentru a opri mania și adesea folosit în terapia pentru sindromul Gilles de la Tourette.

Otoperidol, USP. Droperidol. l-(l-|3-(/x-fluoroben-roilpropil|-l.2. 3,6-tetrahidro-4-piridil-2-benzimidazolinona (Inapsinc). poate fi utilizat singur ca neuroleptic preaestezic sau ca antiemetic. Utilizarea sa cea mai frecventă este în asociere (Innovar) cu agentul narcotic fentanyl) preancstetic.



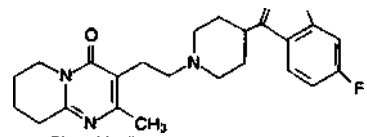
Haloperidol



Droperidol

Risperidonă. Risperidona (Risperdal) are caracteristicile structurale ale unei molecule hibride între un antipsihnic butirofenon și un antidepresiv asemănător trazodonei. A beneficiat pacienții psihici refractari, cu parkinsnism controlat la o zecime din doza de medicamente antiparkinsoniane utilizate cu haloperidol. [1] "' Anxietatea coexistentă și sindroamele depresive au fost, de asemenea, diminuate. Se raportează că scad simptomele negative (de ex. sevraj, apatie) precum și pozitive (de ex. iluzii . halucinații) ale schizofreniei. Se pare că aceasta este o consecință a proprietăților antagoniste ale receptorului 5-HTi-Di ale combinației compusului." În general, motivele scăderii EPS și eficacitatea împotriva - simptomelor negative sunt încă în curs de investigare. Este un antipsihotic atipic important.

NU

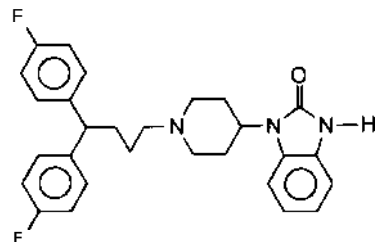


Risperidonă

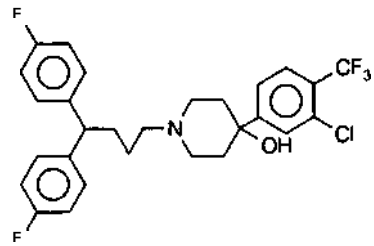
Clasa difenilbutilpiperidinc poate fi considerată o modificare a clasei fluorohulyrophenone. Datorită caracterului lor hidrofob ridicat, compușii au o acțiune îndelungată în mod inerent. Penfluridolul a fost supus unor studii clinice în Statele Unite, iar pimozida a fost aprobată pentru utilizare antipsihotică. În general, efectele secundare ale celor doi compuși seamănă cu cele produse de nuorobutirofenone.

/F Aminocetone

Câteva ^aininokelaici au fost examinați ca antipsicotici .' [8] Au evoluat în urma cercetărilor asupra liniei lobului alcaloid. Caracteristicile structurale generale asociate cu activitatea pot fi observate în structura molindonei. În plus lo the



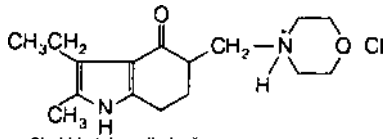
Pimozide



Penliuridol

/3-aminokctonc, trebuie să existe o grupare arii poziționată ca în molindonă. S-ar putea presupune că protonul de pe gruparea amino protonată din acești compuși H- se leagă de electronii atomului de oxigen carbonil. Acest lucru ar produce un centru cationic, distanță de doi atomi și o grupare arii care ar putea fi suprapusă pe caracteristicile analoge ale dopaminei protonate.

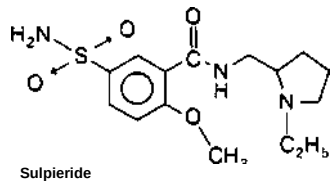
Clorhidrat de molindonă. Clorhidrat de molindonă. Monoclorhidrat de 3-etil-6,7-dihidro-2-mtil-5-inorfolinonietil)indolc-4(5H)-onc (Moban). este un antipsihotic la fel de puternic ca trifluoperazina. În general, efectele secundare seamănă cu cele ale fenotiazinelor.



Clorhidrat de molindonă

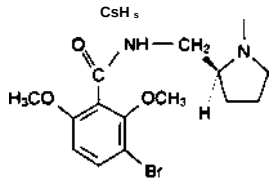
Benzamide

Benzamidele au evoluat din observațiile conform cărora agentul gastro-prokinctic și antiemctic metoclopramida are activitate antipsicotică legată de D ; blocul receptorului. S-a sperat că grupul ar putea produce compuși cu responsabilitatea EPS diminuată. Această așteptare pare să fi fost îndeplinită. Legătura AH dintre amido H și electronii neîmpărțiți ai grupării metoxi pentru a genera un pseudo inel este considerată importantă pentru activitatea antipsihotică a acestor compuși. Presumabil . când amina protonată este suprapusă peste cea a dopaminei protonate, acest pseudo inel s-ar suprapune pe inelul aromatic al dopaminei. [42] Aceste caracteristici pot fi observate în sulpiridă și remoxipridă.



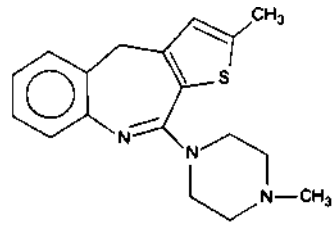
Sulpieride

Remoxipridă (Roxiam). Remoxiprida este un D ; blocant al receptorilor. [4] " Se spune că este la fel de eficient ca haloperidolul cu mai puține EPS. Simptomele negative ale schizofreniei sunt diminuate . Medicamentul este clasificat ca un antipsihotic atipic. Substituenții de pe azotul amino alifatic și substituenții de pe ciclul aromatic sunt interesanți.

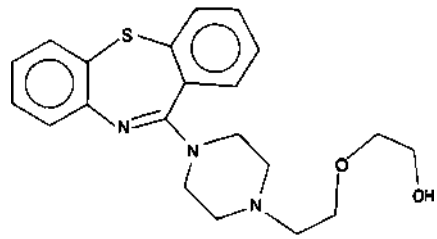


Remoxiprrde

Olanzapină și Quetiapină. Olanzapina (Zyprexai și quetiapina (Seroquel) posedă sisteme triciclice cu o densitate de electroni mai mare decât clorpromazina. Astfel, ele seamănă cu clozapina. Medicamentele sunt antipsihotice atipice.



Olanzapine



Quetiapine

În general, acești doi compuși ar trebui să se lege mai puțin puternic!) la D ; receptori și permit o selectivitate mai mare a receptorilor ami subtipuri de receptor decât antipsihoticele tipice. Aceasta ar putea: să conteze pentru scăderea activității de deblocare striatală, care ar produce mai puțin disconfort la pacienți. Ar fi interesant să se verifice rezultatele testării activităților acestor medicamente pe o gamă largă de receptori, așa cum se acumulează în prezent pentru clozapină.

În ceea ce privește antipsihoticele atipice, două evenimente de lungă durată în trecut ar putea arunca o lumină asupra evenimentelor de astăzi. Domeniul antidepresivelor care inhibă recaptarea a apărut în care doar o modificare structurală foarte mică a fost făcută într-un medicament anlip-colic, iar noua activitate a fost remarcată. (Activitatea antipsihotică a rămas.) Deci. mici modificări ale structurii pot pre duc antipsihotice care sunt active împotriva simptomelor depresive. De asemenea, mici modificări ale structurii ar putea pnnii selectivitatea printre receptorii D.

Acum aproape 40 de ani. sa observat că tioridazina era eu; mai puțin neplăcut pentru pacienți decât rudele săi. [41] Sistemul său tricydi este mult mai nucleofil decât cel al majorității altor medicamente. Accentul la acea vreme, totuși, era de a crește potența gram nulă prin creșterea D, afinitatea receptorului prin argilă, densitatea electronică triciclică. Experiența clozapinei, cu o densitate de electroni crescută a ringiri de legare a receptorului, astfel o afinitate mai scăzută, pare să valideze observația [1] „tioridazină și pare să permită mai multă selectivitate ra". D ; receptori. Reducerea blocurilor. de exemplu, receptorii striatali 1) și, eventual, D mezocorticali ; receptorii ca «.• ar putea produce medicamente care sunt mult mai putin neplacute tali' pacient. În plus, un bloc D mai puțin intens ar putea aloca efectele altor blocuri pentru a constitui mai mult din acțiunea totală a dni (de exemplu, blocul transportor 5-HT). Mai multe atjpv

antipsihoticele au inele cu nuclefilitate sporită. Desigur, alte caracteristici structurale ar putea influența selectivitatea receptorului, de exemplu, creșterea obstacolului steric la legarea receptorului de la gruparea amino protonată sau de legarea nng.

Agenţi antimanlc

SĂRURI DE LITIU

Sărurile de litiu utilizate în Statele Unite sunt carbonatul „leirahydrale) și citratul. Clorura de litiu nu este utilizată din cauza naturii sale higroscopice și pentru că este mai iritantă decât carbonatul sau citratul pentru tractul gastro-intestinal.

Specia activă din aceste săruri este ionul de litiu. Explicația clasică pentru activitatea sa antimaniacă este că seamănă cu ionul de sodiu (precum cu ionii de potasiu, magneziu și calciu) și poate ocupa pompa de sodiu. Spre deosebire de ionul de sodiu, acesta nu poate menține potențialele membranei. În consecință. ar putea preveni eliberarea excesivă de neurotransmițători (de exemplu, dopamină) care caracterizează starea maniacală. Multe dintre acțiunile ionilor de litiu au fost revizuite. [44] Indicațiile pentru sărurile de litiu sunt mania acută (deseori cu agent neuroleptic apotent pentru control imediat, deoarece lilh- jm are efect lent) și ca profilactic pentru a preveni reapariția maniei bolii maniaco-depresive bipolare.

[1] Sărurile de litiu sunt folosite și în depresia unipolară recurentă severă. Un efect al medicamentului care ar putea fi pertinent crește sinteza serotoninei presinaptie. Unele anvelope au speculat că pur și simplu atenuarea transmisiei, premergând schimbările de dispoziție în jos, de exemplu, ar putea fi o acțiune antidepresivă a taxiului.

Datorită solubilității sale în apă, ionul de litiu este distribuit în extensitate în apa corpului. Tind să se implice l din multe procese fiziologice care implică sodiu, polisiu. ioni de calciu și magneziu, prin urmare, multe secundare (există flote și potențiale interacțiuni medicamentoase. Marja de siguranță [1] este scăzută; prin urmare, litiul trebuie utilizat numai atunci când nivelurile plasmatice pot fi monitorizate în mod obișnuit. În intervalul de doză dorit, efectele secundare pot fi controlate în mod adecvat.

Datorită toxicității litiului, există un interes substanțial în proiectarea compușilor mai siguri. Pe măsură ce se învață mai multe despre acțiunile specifice ale itiului, probabilitatea unui proiect de succes al compușilor I proiectați să acționeze asupra țintelor specifice este redusă . De fapt, carbamazepina și acidul valproic, care derulează canalele de sodiu, se dovedesc a fi eficiente. [45] Aceste MEDICAMENTE sunt discutate în secțiunea anticonvulsivante.

de litiu *, USP și citrat de litiu.* Liti>carbonatul (Eskalith. Lithane) și citratul de litiu (Cibal-ch-S) sunt sărurile disponibile comercial în Statele Unite.

ANTICONVULSANT SAU ANTIEPILEPTIC DROGURI

Ji ESTE obișnuit, termenii *anticonvulsivant* și *antiepileptic* fiind folosiți interschimbabil în această discuție. Strict vorbind- ■:j. cu toate acestea, un anticonvulsivant este un agent care blochează crizele produse pe cale externă la animalele de laborator și

un medicament antiepileptic este un medicament utilizat medical pentru a controla epilepsiile, care nu sunt toate convulsive, la om.

O clasificare a tipurilor de epilepsie a fost larg acceptată deoarece acuratețea acesteia facilitează diagnosticul, selecția medicamentelor. și discuții precise despre tulburările convulsive. [46] - [47] Principalele tipuri de clasificare sunt *(a)* crizele generalizate, care implică în esență întregul creier și nu au un debut local aparent; *(b)* convulsii unilaterale, care implică o parte întreagă a corpului; *(c)* convulsii parțiale (sau focale) care au un focus (începe local); *(d)* crize neregulate ale nou-născutului; și *(e)* convulsii neclasificate (crize severe asociate cu o mortalitate ridicată, astfel încât timpul nu permite o clasificare precisă).

Două tipuri majore de convulsii generalizate sunt crizele tonico-clonice generalizate (grand mal) și crizele nonconvulsive sau crizele de absență (petit mal). Criza tonico-clonică generalizată tipică este adesea precedată de o serie de smucituri musculare bilaterale; urmată de pierderea conștienței, care la rândul ei este urmată de o serie de spasme tonice și apoi clonice. Criza tipică de absență (petit mal clasic) constă într-o pierdere bruscă și scurtă a conștienței, uneori fără activitate motorie, deși adesea există o activitate motrică clonică minoră.

Tipurile majore de epilepsie focală (parțială) sunt convulsiile focale simple și complexe. O criză parțială simplă prototipică este epilepsia motorie jacksoniană în care se poate observa marșul jacksonian. Pe măsură ce descărcarea anormală se desfășoară peste locul cortical implicat, criza vizibilă progresează peste zona corpului controlată de locul cortical. Criza parțială complexă este reprezentată de criza psihomotorie sau de lob temporal. Există o aură, apoi un comportament confuz sau bizar, dar aparent intenționat, care durează 2 până la 3 minute, adesea fără amintire a evenimentului. Criza poate fi diagnosticată greșit ca un episod psihotic. Aceasta este o epilepsie extrem de dificil de tratat. S-au depus multe eforturi în ultimii ani pentru a dezvolta medicamente care să-l controleze.

Pentru o analiză amplă a modului în care structura se leagă de activitatea antiepileptică, clasificarea epilepsiilor este în mod tradițional condensată și mai mult (crize tonico-clonice generalizate, convulsii parțiale simple, convulsii parțiale complexe și crize de absență). Modelul general larg al caracteristicilor structurale asociate cu activitatea crizelor tonico-clonice antigencralizate este vizibil pentru barbiturice, hidantoine, oxazolidincdioncs. și succinimide. Acest SAR se aplică și convulsiilor parțiale simple. Se aplică cu mai puțină certitudine crizelor parțiale complexe, care sunt relativ rezistente la tratament. Cu mai puține entități de droguri eficiente, concluziile structurale generale sunt mai slabe. Celălalt tip de criză generală pentru care poate fi observat un model SAR larg printre compușii citați este criza de absență. Aceste caracteristici sunt citate la titlu. SAR printre anticonvulsivante.

De asemenea, modelele animale disting în mod caracteristic trei tipuri de activitate: activitatea împotriva convulsiunilor induse electric se corelează cu activitatea împotriva convulsiilor tonico-clonice generalizate și parțiale și activitatea împotriva crizelor induse de pentilenetrazol (PTZ) se corelează cu activitatea antiabsence. În ultimul timp, se spune că un al patrulea model, activitatea împotriva crizelor de pilocarpină și acid kainic, prezice protecție împotriva epilepsiei lobului temporal (o criză parțială complexă).

Fiecare dintre tipurile de epilepsie se caracterizează printr-un model tipic anormal în EEG. EEG indică o activitate electrică bruscă, excesivă a creierului. Medicamente antiepileptice

acționați pentru a preveni, opri sau reduce această activitate. Cauzele precise ale descărcărilor electrice bruște și excesive pot fi multe și nu toate sunt înțelese. O ipoteză de lucru este că există un site sau fncus de deteriorat sau anormal și. în consecință, neuronii hiperexcitabili din creier. Acestea pot obosi excesiv și, uneori, pot recruta neuroni adiacenți care, la rândul lor, induc alți neuroni la foc. Localizarea Tltc și amploarea oboselii anormale determină epilepsia. Un aditinn la această teorie se bazează pe mndel de aprindere. [48] Experimental, un stimul electric scurt și foarte localizat este aplicat unui loc din creier, cu intervale lungi între aplicații. Pe măsură ce procesul se repetă, descărcările ulterioare neuronale cresc atât mai lungi și mai intense la locul inițial, cât și la locuri noi departe de locul inițial. Se crede că modificări au loc în neuronii la locul de descărcare, iar acești neuroni induc, la rândul lor, modificări în neuronii departe de site. Pot fi induse convulsii progresiv mai severe, iar acestea pot apărea din fnci seenndary care au fost aprinse departe de locul de stimulare.

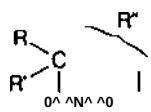
Un mod major de actină a anticonvulsivantelor poate fi modularea generală pozitivă a receptorilor GABA $_{A}$. Acesta este probabil modul de acțiune al benzodiazepinelor și un mod major de acțiune al barbituricelor. Pe baza structurii barbituricelor, ar fi de așteptat și o anumită acțiune de blocare a cationilor anorganici - canal de sodiu dependent de tensiune pentru fenobarbital și bloc de canal T de calciu pentru membrii 5,5-dialchil . Oxazolidinc-2,4-dione (rămâne doar trimetadiona) și succinimidele par să acționeze prin blocarea canalelor de tip T de calciu. Unele blocuri ale canalelor de sodiu ar putea fi de așteptat printre succinimidele substituite cu fenil. Modul major de acțiune pentru fenitnin (și probabil hidan toinele substituite cu mnnnfenil). carbamazepină, oxcarbazepină. acid valproic, felbamat. se raportează că topiramatul, lamotrigina și znnisamidc sunt blocuri ale canalelor de sodiu dependente de tensiune și sunt în acord cu structurile lor. Acest document nu exclude alte acțiuni așteptate în unele dintre exemple.

Blocarea directă a receptorilor de glutamat innntropici nu a dat până acum medicamente utile clinic. Unele medicamente cu canale de sodiu dependente de vnltage sunt raportate a fi anliglulamat, de asemenea, prin blocarea eliberării glutamatului. Efecte secundare blocarea directă a receptorilor de acid glutamic iono-tropic a fost o problemă serioasă. Din acest motiv, aplicațiile actuale nu folosesc ruta modulară. Adică, reducerea activității glutamatului ionotrnpic prin *(a)* utilizarea medicamentelor care acționează la locul de modulare a glicinei pe NMDA și *(b)* dezvoltarea de antagoniști ai membrilor grupului fl și ai grupului lll mctabntrnpici recptnrs și agnisti ai receptorilor metabotropici ai acidului glutamic din grupul I. Aceste medicamente au activitate glutaminergică ionotropă Inwer.

Adenozina, care poate fi un anticonvulsivant endogen, continutul servește drept model, dar, din motive cum ar fi distribuția slabă a creierului și o serie de efecte cardiovasculare ale agoniștilor, nu a dat încă medicamente utile. Elaborarea rolurilor subtipurilor de receptori poate conduce la proiectarea medicamentului.

SAR printre anticonvulsivante

Câteva grupuri majore de medicamente au structura comună prezentată mai jos.



Structura comună medicamentelor anticonvulsivante

R"

0
||

Barbituricele

NH
eu

- NH Hydantoins

— 0 Oxazolidindione

-CH; Succinimide

Un model general din cele de mai sus este că R și R' ar trebui să fie ambii radicali de hidrocarburi. Dacă bnth R și R' sunt alchili scăzuti, tendința este de a fi activi împotriva crizelor de absență* (petit mal) și nu activi împotriva convulsiilor tonic-clou (grand mal) generalizate nr parțiale. Dacă unul dintre substituenții de hidrocarbură este o grupare arii, activitatea tinde să fie direcționată spre interiorul convulsiilor tonico-clonice generalizate și parțiale și două activități antiabsență. [4']

O analiză conformațională a agenților antiget eralizcd tnnic-clnnic care conțin arii indică faptul că ennfonn; aranjarea ională a grupărilor hidrofobe este importantă. [5.]

Barbituricele

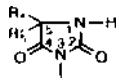
Deși barbituricele sedativ-hipnotice de obicei displi; proprietăți anticonvulsivante, numai fenobarbitalul și mefa barbitalul prezintă suficientă selectivitate anticonvulsivante pentru antiepilepticele utilizate. Pentru structurile acestor agenți, consul' Tabelul 14^2. iar pentru discutarea proprietăților chimice vezi secțiunea k despre barbiturice sub agenți sedative-hipnotici-anxioliti. Metabolizarea fenobarbitalului implică p-hidrnilarea. urmată de conjugare.

Mcphnbarbilal este extensiv N-demetilalat in vivo ml este util să-și aducă cea mai mare parte a activității asupra metabolitului sau barbital. În conformitate cu structurile lor, agenții bnth sunt eficienți împotriva st urilor tonico-clonice generalizate și parțiale.

Hidantoine

Hidantoinele sunt rude structurale apropiate de ratele Witt, diferă prin lipsa grupului 6-oxo. Ele sunt mai degrabă monnacylurcas ciclice decât diaciluree ciclice. Ca urmare a pierderii unei grupări carbonil, ele sunt organe mai slabe, acizi decât barbituricele (cg. fenitoina pK, = 8,3). solutinele apoase flu-ale sărurilor de sodiu, precum fenitoina dium, generează soluții puternic alcaline.

TABELUL 14-4 Derivați de hidantoină anticonvulsivante



Rj

Substituents R's **Rs**

Pwylon USP
butoi Ophentotn
Generic Name ----------
***Proprietary Name* R_S**

\tep henytoia USP *Stesontom*

Einotoin
Peganone

CH_2-CH_2- CHj —

Compușii au un trofism față de activitatea ionic-clonică **CHj-CH_2-** **antigeneralizată mai degrabă decât antiabsență. Aceasta nu este o activitate intrinsecă a sistemului inelar de hidantoină. Toți compușii tonico-clonici antigeneralizați utili din punct de vedere clinic 14-4) posedă un substituent arii în poziția 5, corespunzător atomului ramificat al farmacoforului general . Hidantoinele cu substituenți alchil inferior raportează că au activitate antiabsență.**

Fenitoină și fenitoină sodică, USP. **Fenitoină. J.5-difenilhidantoina (Dilantin), este primul anticonvulsivant în care s-a demonstrat clar că puterea anticonvulsivante ar putea fi cu siguranță separată de activitatea sedativ-hipnotică. Este adesea citat ca exemplu principal de anticonilsini care acționează ca un blocant al canalelor de sodiu. [1 '' 51] Un efect al blocării canalelor neuronale de sodiu este de a scădea eliberarea presinaptică de acid glutamic, dând activitate anticonvulsivante. • [51] O altă consecință este reducerea daunelor istaice induse de glutamat asupra neuronilor. [51,52] Medicamentul este util împotriva tipurilor de convulsii, cu excepția absenței. Uneori se remarcă faptul că medicamentul k este absorbit incomplet sau neregulat din locuri în cazul administrării. Acest lucru se datorează solubilității sale foarte scăzute în apă. Metabolismul are loc prin p-hidroxilarea stereospecifică a inelului aromatic Jl , urmată de conjugare.**

Mefenitoină, USP. **Mefenitoină. 5-etil-3-mtil-f-fenil-hidantoină (Mesantoină). este mctabolic N-dealchi-'uat la 5-etil-5-fcnilhidantoină. considerat a fi centul activ. Interesant. 5-etil-5-fcnilhidantoină. hidan- ■nincontraparte a fenobarbitalului, a fost unul dintre primele hidan- i* introduse în terapie. A fost introdus ca seda-rt-hipnotic și anticonvulsivant sub denumirea de Nirvanol. coliba a fost retrasă din cauza toxicității. Se presupune că mef-niioina poate fi considerată un promedicament care ameliorează mai mult de 1 toxicitatea - tulburări grave ale pielii și ale sângelui - ale medicamentului activ administrat.**

Inactivarea metabolică a mefenitoinei și a embolitului său demetil se face prin p-hidroxilare și apoi conjugarea

grupare hidroxil. Medicamentul Tlic are un spectru de activitate similar cu cel al fenitoinei. Poate agrava crizele de absență.

Etotoină. **Etotoină. 3-etil-5-fcnilhidantoină (Peganonc). este N-dealchilatcd și p-hidroxilatcd: metabolitul A-dealchil, probabil compusul activ, este de asemenea metabolizat prin p-hidroxilare. Gruparea hidroxil Tlic este apoi conjugată.**

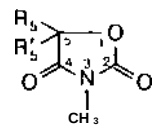
Compusul este utilizat împotriva convulsiilor generalizate, dar de obicei ca adjuvant, datorită potenței sale scăzute. În general, agenții care nu sunt complet ramificați pe carbonul corespunzător au o potență mai mică decât omologii lor mai complet ramificați.

Oxazolidinedlone

Înlocuirea grupării NH la poziția l a sistemului hidantoină cu un atom de oxigen produce sistemul oxazolidin-2,4-dionc. Sistemul oxazolidindionă este uneori echivalat cu activitatea antiabsență, dar acest trofism este probabil mai dictat de faptul că atomul ramificat necesar al acestor compuși este substituit cu alchili inferiori. Oxazolidin-2,4-dione substituite cu arii au demonstrat activitate împotriva crizelor tonico-clonice generalizate. Grupul de anticonvulsivante cu ioni oxazolidină utilizat clinic s-a redus la un membru util din punct de vedere clinic. Toxicitățile asociate cu grupul pot fi problema.

Trimetadionă, USP. **Trimetadionă. 3,5,5-trimetil-2,4-oxazolidindionc. 3.5.5-trimethadionc (Tridione), a fost primul medicament introdus special pentru tratarea crizelor de absență. Este important ca structură prototip pentru compușii antiabsencc. Toxicitățile dermatologice și hematologice îi limitează utilizarea clinică.**

Medicamentul este metabolizat prin N-demetilare la presupusul metabolit activ dimetadionc. [55] Dimcthadionc este un blocant al canalelor T de calciu. Diniethadion este un compus lipofil solubil în apă și, prin urmare, este excretat ca atare fără un alt metabolism.



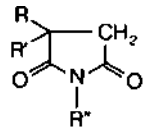
Trimelhadiona R5 = Rl. = CH_3

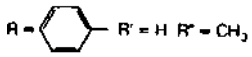
Succinimide

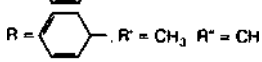
Având în vedere activitatea agenților antiepileptici, cum ar fi oxazolidin-2,4-dioncs. succinimidele substituite (CH . înlocuiește O) au fost o alegere logică pentru sinteza și evaluare. Trei sunt acum în uz clinic.

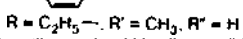
Fensuximidă, USP. **Un anumit trofism față de activitatea antiabsence este atribuit sistemului succinimide. -CH_2- ar putea fi privit ca o ramură a-alchil condensată în inel. Fensuximidă. /V-metil-2-fenilsuccinimidc (Milontin), este utilizat în primul rând împotriva crizelor de absență, dar are potență scăzută și este retrogradat la statut secundar. The**

substituentul fenil conferă o oarecare activitate împotriva convulsiilor tonico-clonice generalizate și parțiale. N-demetilarea are loc pentru a produce presupusul metabolit activ. Atât fensuximida, cât și metabolitul N-dcmetil sunt inactivate prin p-hidroxilare și conjugare.



Phensuximide 

Methsuximide 

Ethosuximide 

Metsuximidă. Are loc N-demetilarea și p-hidroxilarea părintelui și a metabolitului. Metsuximida, N,2-dimetil-2-fenilsuccinimidă (Celontin), are o anumită utilizare împotriva absenței și convulsiilor parțiale complexe.

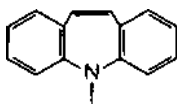
Etosuximidă, USP. Etosuximidă. 2-etil-2-metil-succinimidă (Zarontin). se conformează foarte bine modelului structural general pentru activitatea antiabsență. Medicamentul este mai activ și mai puțin toxic decât trimetadiona. Este un medicament care blochează canalele T de calciu. Toxicitatea implică în primul rând pielea și sângele.

O parte din medicament este excretată intact. Principalul metabolit este produs prin oxidarea grupării etil.

Uree și monoaciluree

Cele două clase chimice, uree și monoaciluree, au o istorie lungă de a produce compuși cu activitate anticonvulsivă. Cu toate acestea, randamentul numeric al compușilor utili din punct de vedere clinic nu a fost mare. Majoritatea compușilor mai simpli au dispărut. Pentru comoditatea grupării, carba mazepina și oxcarbazepina pot fi considerate NN-diaciluree.

Carbamazepină, USP. Carbamazepina, 5H-dibenz|b.-f]lazepin-5-carboxamidă (Tegretol), în scopuri de discuție SAR, poate fi văzută fie ca o ll-difeniluree cu punte de etilenă, fie ca un sistem triciclic amido-substituit. Cei doi fenili substituiți pe azotul ureic se potrivesc tiparului activității tonice antigeneralizate. Forma generală a moleculei sugerează modul de acțiune,



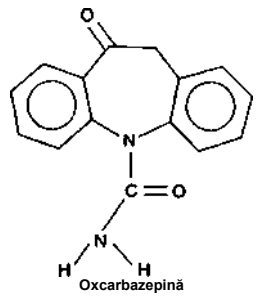
blocarea canalului de sodiu. Carbamazepina este utilă în crizele tonico-clonice generalizate și parțiale.

Medicamentul are potențialul de toxicitate hematologică gravă . si se foloseste cu prudenta.

Metabolismul se desfășoară în mare parte prin epoxidul format

Carbamazepine

la legătura dublă (Z)c/s-stilbcnc. La oameni, epoxidul este convertit în mare parte în IOS, I IS-IraM-diol? Epoxidul este un suspect în reacțiile idiosincratice pe care le poate produce carba mazepina (de exemplu, anemie aplastică). Având în vedere acest lucru, au fost dezvoltați compuși conceputi pentru a evita epoxidul, cum ar fi oxcarbazepina (Trileptal).

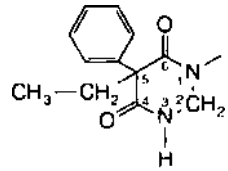


Oxcarbazepină

Oxcarbazepina este redusă la compusul monohidroxi, fără îndoială stereospecific. Compusul monohidroxi este considerat principalul metabolit activ. Dm: este utilizat împotriva convulsiilor parțiale. Mecanismul major de acțiune este blocarea canalelor de sodiu.

Agenți diverși

Primidona. Primidona. 5-etildihidro-5-fenil-IA (1H,5/f)-pirimidindionă (Mysolnc). este uneori descris ca un 2-dcoxibarbiluratc. Se pare că acționează ca atare prin conversie în fenobarbital și în fenilililm lonildiamidă (PEMA). [55] Eficacitatea este împotriva tuturor crizelor de tip, cu excepția absenței. Agentul are o siguranță generală bună, dar apar efecte toxice grave rare.

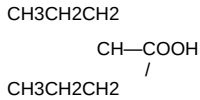


Primidone

Acid valproic. Mulți acizi carboxilici au activitate anticonsul sânt, deși adesea de potență scăzută, posibil în egală măsură deoarece disocierea extinsă la pH fiziologic produce o partiție slabă peste bariera hemato-encefalică. acidul lui Valpri. Acidul 2-propilpentanoic (Depakene), are o strană bună și este utilizat împotriva mai multor tipuri de convulsii.

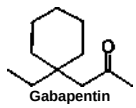
Acestea includ convulsii de absență tipice și atipice și crize de absență ,.) crize tonico-clonice generalizate. Din punct de vedere mecanic, dur este un blocant al canalelor de sodiu. Acest lucru este în conformitate cu caracteristicile structurale. Se raportează, de asemenea, că crește GABAk" els. din nou în conformitate cu structura sa. Metabolismul este conjugarea

grupării acidului carboxilic și oxidarea: unul dintre lanțurile de hidrocarburi. Multe dintre efectele secundare sunt ușoare. O hepatită fulminată rară, dar potențial fatală, a provocat totuși îngrijorare .



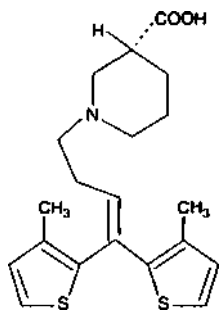
Acid valproic

Gabapentin. **În ciuda faptului că gabapentina (Neu rontin) este o rudă a GABA cu caracter hidrofob crescut, mecanismul său de acțiune nu pare să implice o interacțiune cu receptorii GABA $_A$. A fost identificat un loc de legare pe canalele de calciu, dar modul de acțiune al medicamentului este considerat neclar. Se spune că medicamentul are un profil farmacocinetic bun și că traversează bine bariera hematoencefalică. A fost introdus pentru terapia adjuvantă a crizelor parțiale refractare și. secundar, convulsii ionico-clonice generalizate. A fost studiat ca o singură terapie medicamentoasă pentru diferite convulsii. [5,1]**



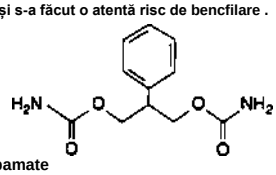
Gabapentin

tiagabină (Gabitril). **O privire asupra structurii lui tiagabinc sugerează un inhibitor de captare. Se pare că blochează recaptarea GABA ca mod major al activității sale anticonvulsivante. Utilizarea sa este împotriva convulsiilor parțiale.**



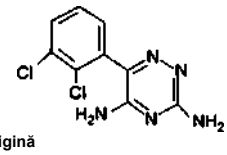
Tiagabine

felbamate. **Felbamatul (Fclbalol) a fost utilizat cu succes la pacienții refractari cu produse tonico-clonice generalizate și convulsii parțiale complexe. Mecanismul lui Mion poate implica o interacțiune cu receptorul stricninei-inseniliv pe receptorul NMDA. [5,1] Este, de asemenea, un blocant de sodiu-annel. Medicamentul este asociat cu un risc serios (anemie aplastică. Se folosește cu precauție extremă după ce s-au încercat alte niiconvulsivante și s-a făcut o atentă risc de bencfilare .**



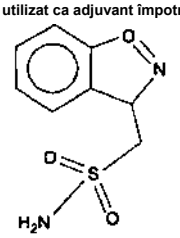
Felbamate

Lamotrigină. **Lamotrigina (Lamictal) sa dovedit eficientă împotriva convulsiilor parțiale refractare. Se spune că acționează prin blocarea canalelor de sodiu și prevenirea eliberării glutamatului . [52] Este membru al unui grup de medicamente care reduc eliberarea de gluta mate și reduc astfel moartea celulelor neuronale în ischemie. Un studiu cu lamotrigină nu a detectat încetinirea progresiei sclerozei laterale amiotrofice (ALS). Un alt membru al grupului (blocante ale canalelor de sodiu cu efect antiglutamat), riluzolc (Rilutck) (2-amino-6-(trifiiroetoxi)-bcnzolhiazol) este utilizat pentru a încetini progresia. Oprirea sticlei pe formă a ambelor medicamente este ușor evidentă.**

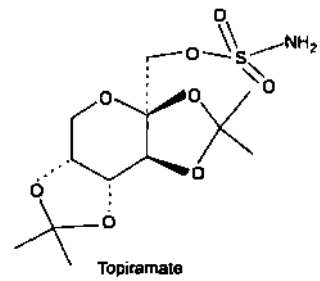


Lamotrigină

Zonisamidă (Zonegran) și Topiramat (Topamax). **Zonisamidc și topiramatul au, respectiv, sulfonamida și sulfat amido ca grupare polară de capăt cu diametru mic și o grupare hidrofobă extinsă ca capăt cu diametru mare al dopului sticlei. Ambele sunt blocante ale canalelor de sodiu. Zonisamida blochează, de asemenea, canalele de calciu-T, iar Topamax crește efectul GABA și antagonizează receptorii acidului kainic glutamat/AMPA. Fiecare dintre medicamente este utilizat ca adjuvant împotriva convulsiilor parțiale.**



Zonisamide



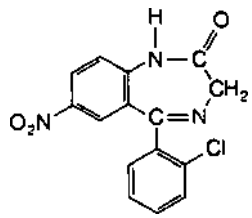
Topiramate

Benzodiazepine

Pentru detalii despre chimia și SAR-urile pinilor benzodiazi. vezi discutia medicamentelor anxiolitic-sedative-hipnotice. Dintre medicamentele prezente utile clinic, caracteristicile structurale asociate cu activitatea anticonvulsivante sunt identice cu cele asociate cu activitatea anxiolitic-scdativ-hipnotică. [22] Modelele animale prezic că benzodiazepinele sunt modeste eficiente împotriva convulsiilor tonico-clonice generalizate și parțiale și foarte active.

împotriva crizelor de absență. Această diferență în tropismul controlului convulsiilor diferă semnificativ de cea a barbituricelor, hy dantoinelor. și majoritatea celorlalți compuși chimici atunci când sunt substituiți cu aril-ordiaril. În ciuda eficienței ridicate a benzodiazepinelor ca grup în modelele animale, doar câteva benzodiazepine au atins poziții stabilite în terapia anticonvulsivante. Deoarece anticonvulsivantele selective ar trebui să fie obținute printre agenții care acționează la GABA $_A$ benzodiazepinei - alosterice modulatoare, numărul poate crește în viitor. O problemă cu benzodiazepinele a fost eficacitatea scăzută în timp. Când apare o adaptare fiziologică de acest tip, se întâmplă de obicei cu agenți sedative. Dacă sedarea ar fi divorțată de acțiunea anticonvulsivante, este posibil ca aceasta din urmă să fie susținută.

Clonazepam, USP. **Clonazepam 5-(2-clorfenil)-3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazpin-2-onă (Klonopin). parțial selectiv la situsurile de legare alosterică a benzodiazepinei pe receptorii GABA $_A$, este util în crizele de absență și în crizele mioclonice. De multe ori se dezvoltă toleranța la efectul anticonvulsivant, o problemă comună cu pinii benzodiazi. Metabolismul implică hidroxilarea poziției 3, urmată de glucuronidare și reducerea grupării nitro, urmată de acetilare.**



Clonazepam

Diazepam. **Pentru detalii despre diazepam (Valium), consultați discuția sa sub anxiolitice și agenți sedative-hipnotici. Medicamentul este util în principal în tratarea stării epileptice tonico-clonice generalizate. care este o criză tonico-clonică generalizată în curs de desfășurare și potențial fatală.**

Clorazepat. **Vezi discuția detaliată despre pateul de cloraz (Tranxene) în secțiunea sedativ-hipnotic-anxiolitic . Principalul său anticonvulsivant este adjuvant în crizele parțiale complexe.**

Concluzie

În general, s-au înregistrat progrese în ultimii ani în introducerea - medicamentelor anticonvulsivante. Majoritatea progresului a avut loc în - medicamentele care blochează canalele de sodiu dependente de voltaj. [5] * Sunt disponibile recenzii bune. [57-58]

REFERINȚE

1. **Ciudat. PG: Pharmacol. Apoc. 53:119. 2001.**
2. **Longoni. B.. și Olsen. RW: Studii asupra mecanismului de interacțiune a anestezicelor cu receptorii GABA $_A$. Adv. Biochcm. Psychophumw- col. 47:365. 1992.**
3. **Chcbib. M. și Johnston. GAR: J. Med. Chern. 43:1427. 2 (XW.**
4. **Greutate. FE Aguayo. LG. în timp ce. G.. ct al.; GABA* și glutamat* canale de ton închise ca situsuri moleculare ale alcoolului și acțiunii anestezice Adv. Biochcm. Psihofarmacol. 47:335. 1992.**
5. **Miller. K. W.: Anestezice generale. În Wolff. MD (cdj. Burger- Medicinal Chemistry, part III. 4th ed. New York. John Wiley & Sorts. 1981. p. 623 (și referințele din acesta!.**
6. **Johnson. F. H.. Eynng, H.. și Polissar. M. J.: The Kinetic Bast'd Molecular Biology. New York. John Wiley & Sons, 1954.**
7. **Cohen. E. N.: Br. J. Anucsth. 50:665. 197«.**
8. **H. Stoc. J. G. I... și Strunin, L.: Anesthesiology 63:424. 1985.**
9. **Verișori. M. J. și Ma?«, R. L.: JAMA 225:1611. 1973.**
10. **Hitt. B. A- și colab.: J. Pharmacol. Exp. Titrul. 203:193. 1977.**
11. **Vacanta. DA, ct al.: Anesthesiology 43:325. 1975.**
12. **Wilier. JC. Bcrgeret. S.. Vrăjitor. J. H .și Dauthicr. C.: Ancsthcud ogy 63:467. 1985.**
13. **Takaki. K. S.. și Epperson, JR: Annu. Rep. Med. Chent. 34 din 1999.**
14. **Huang. J -K.. și Jan, C.-R.: Life Sei. 68:611. 2(XX).**
15. **Weinberger. DR: N. Engl. J. Med. 344:1247. 2001.**
16. **Xue, H„ct al.: J. Med. Chern 44:1883, 2001.**
17. **Xue. H. și colab.: J. Mol. Biol. 296:739. 2000.**
18. **Renard. S., cl al.: J. Biol Chem. 274:13370. 1999.**
19. **Buhr. A., și colab.: Mol. Pharmacol. 49:1080. 1996.**
20. **Buhr. A., și alții: Mol. Pharmacol. 52:672. 1997.**
21. **Buhr, A., și colab.: J. Ncurochem. 74:1310. 2000.**
22. **Stcmbaeh.LH: În Garatlini.S.. Mussini.E., and Randall, LO.ialu The Benzodiazepines. New York. Raven Press. 1972. p. 1.**
23. **Copilă. S. J.: Agenți antianxietate. În Wolff. M. E (ed.). Burger*» Chimie medicinală, partea a III-a, ed. a IV-a. New York. John Wiley și Ser 1981, p. 981.**
24. **Greenblatt. D. J. și Shader. R. I.: Benzodiazepines in Clinical Rx paduchi. New York. Raven Press, 1974, p. 17 (și referințele thcreini**
25. **Greenblatt. D. J.. Shader. R. 1.. și Abernethv, DR: N. Engl. J.Mri 309:345. 410, 1983. '**
26. **Daniels. T. C. și Jorgensen. EC: Departamentele sistemului nervos central, InDoerge, R. F. (ed.). Manualul lui Wilson și Gisvold de chimie medicinală și farmaceutică OTJXX . a 8-a ed. Philadelphie. J. 3 Lippincott. 1982. p. 335.**
27. **Berger. F. M.: Meprobamat și alți derivați de glicol. InUab E. și Forrest. IS (eds.). Psychotherapeutic Drugs, pari 11 N.-* York. Marcel Dekker, 1977, p. 1089.**
28. **Ghiftui. D. J. și Hammond, G. S.: Organie Chemistry. al 2-lea cd. N.-. York, McGraw-Hill, 1964. p. 295.**
29. **Mackay. F. J. și Cooper. J. R.; J. Pharmacol. Exp. Acolo. BJf 1962.**
30. **Rowley. M.. Bristol. L. J. și Hutson. P. H.: J. Med. Chim. 444" 2(X)1. '**
31. **Karlsson. H., ct al.: Proc. Natl. Acad. Sc». U. SA 98:4634. 2001**
32. **Lewis, DA: Proc. Natl. Acad. Șase. U. SA 98:4293. 2000.**
33. **Felder. C. C.: Viața șase. 68:2605. 2001.**
34. **Yeomans. J., et al.: Life Sei. 68:2449. 2001.**
35. **Gordon. M..Bucătar. L., germani. D. H.. și Tcdeshi. R. E. Arron Forsch. 13:318. 1963.**
36. **Acasă, AS. și Snyder. S. H.: Proc. Natl. Acad Sei- U. S. A *<• 2325. 1971.**
37. **Miller. DD, și colab.: J. Med. Chern. 30:163. 1987.**
38. **Kaiser. C.. și Vânzător. P.: Agenți antipsihotici. În Wolff, M. E :M [1] Burger's Medicinal Chemistry, partea a III-a, cd. Neu York. John H* și Fiii. 1981. p. 859.**
39. **Janssen, P. AJ și Van Bever, W. F. M.: Butyrophcnonc'rJl phenylbutylamines. În Usdin, E. și Forrest. 1. S. (eds.). Psyvhothr. Droguri pcutice, partea a II-a. New York. Marcel Dekker. 1977. p. 869**
40. **Howard. H. R.. și Seeger. T. F.: Ann. Rep. Med. Chim. 28 39. I* (și referințe Hierein).**
41. **Chen, XM: Ann. Rep. Med. Chim. 29:331. 1994.**
42. **van de Watcrbecmd. H.. și Testa, B.: J. Med. Chim. 26:20?. 1G-**
43. **Potter, W. Z. și Hollister, L. F..: Agenți antipsihotici și litlai În Katzung. B. G. (ed.h Basic and Clinical Pharmacology Mt New York. Lange Medical Book&/McGraw*Hill. Medical ftjblhL. Division. 2001. p. 478.**
44. **Enirieh. HM. Aldenhoff. JB. și Lux. H. D. (cdx.): Basic Mnb nisnis in the Action of Lithium. Lucrările simpozionului. Am«tw Excerpta Medica. 1981.**
45. **Ixyscn. D.. și Pinder, R. M.: Annu. Rep. Med. Chim. 29:1, P<<**
46. **Gastuut. H..und Broughton, R.: În Radouco-Thomas.CJed): Ac:-'**

nikml Drug*, voi. I. Enciclopedia Internațională de Farmacologie și Terapeutică. New York. Pergamon. 1973, p. 3

Comisia pentru Clasificare și Terminologie din Liga Internațională Împotriva Epilepsiei: Epilepsia 22:489. 1981.

Wada. JA (cd.i: Symposium: Kindling 2. New York. Raven Press. 1981 '

Aproape. W. J_. și Spielman, MA: În Hartung. W. H, (cd. J. Medicinal Chemistry, vol. 5, New York. John Wiley & Sons. 1961, p. I.

Wong. MG Defina. J A. și Andrews, PR: J. Med. Chim. 29: 562. 1986.

öigge, CF. și Boxer, PA: Annu. Rep. Med. Chern. 29:13. 1994. Knöpfel, T., Kulm, R. și Allgeier, H.: J. Med. Chern. 38:1417, 1995. Frey. HH și Drutschmcr. BH: Arch, lot Phormacodyn. Thcr. 193:181, 1971.

Bellucci, G.. Berti, G., Chiappc.C. el al.: J. Med. Chim. 30:768, 1987. Spinks, A., and Waring, WS: În Ellis, G. P, and West, GB (eds.). Progress in Medicinal Cliemisiry, voi. 3. Washington, DC, Butterworth, 1963, p. 261

Cusford. NDP, cl al : Annu. Rep. Med, Chim. 33:61, l'M

57. Madge, D. J: Annu. Rep. Med. Chcm 33:51. 1998

58. Anger, T.. Madge, I). J., Mulla. M.. și Riddall, D.: J. Med. Chcm. 44:115. 2001.

LECTURĂ SELECTATĂ

Chebib. M.. și Johnston, GAR: Canale ionice activate de ligand GABA, chimie medicinală și biologie moleculară. J. Med. Chim. 43:1427,2(8)0. '

Costord, NDP, McDonald, IA și Schweiger, EJ.' Progrese recente în cercetarea medicamentelor antiepileptice. Annu. Rep. Med. Chim. 33:61, 1998.

Rowcley, M., Bristow. LJ și Hutson, PH: Abordări actuale și noi ale tratamentului medicamentos al schizofreniei. J. Med. Chcm. 44: 477, 2001.

Ciudat. PG: Dnigs antipsihotice: importanța receptorilor dopaminergici pentru mecanismele acțiunilor terapeutice și efectele secundare. Pharmacol. Apoc. 53:119, 2001.

Weinberger, DR: Anxietatea la frontiera medicinei moleculare. N. Engl. J. Med. 344:1247. 2001.

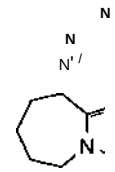
CHAPTER 15

Stimulante ale sistemului nervos central

EUGENE I ISAACSON

Acest capitol discută o gamă largă de agenți care stimulează sistemul nervos central (SNC). Analepticele sunt în mod clasic *un* grup de agenți cu o gamă limitată de utilizare din cauza naturii generale a efectelor lor. Metilxantinele au proprietăți stimulatoare puternice, în principal corticale la doze mici , dar cu efecte mai generale pe măsură ce doza este crescută. Agenții *simpatomimetici centrali* amfetamina și rudele apropiate au proprietăți de alertă și antidepresive, dar din punct de vedere medical sunt utilizați mai des ca anorexienți. Medicamentele *antidepresive* sunt utilizate cel mai frecvent în tulburările depresive și pot fi grupate pe scară largă în inhibitori de monoaminooxidază (IMAO). reluarea monoaminei ia inhibitori și agenți care acționează asupra autoreceptorilor. Un grup mic de droguri cu acțiune diferită, care include o serie de halucinogene, cocaină și canabinoizi, încheie capitolul.

Pentilentetrazolii. Pentilenetetrazol. 6.7.8.9-tetra- hidro-5*//*-tctrazolo*//*.5-«/azepină. 1,5-pentametilcnetelrazol (Mctrazol). a fost folosit împreună cu electroencefalograful pentru a ajuta la localizarea focarelor epileptice. Il este folosit ca instrument de laborator în determinarea potențialelor medicamente anticonvulsivante la animalele de experiment. Medicamentul este un convulsiv prin interferarea cu conductanța clorurii. Se leagă de un situs alosteric al RECEPTORULUI GAB A și acționează ca un modulator negativ. În general, pare să împărtășească efecte similare asupra conductanței clorurii cu alte câteva medicamente pentru convulsii, inclusiv picroloxinina.

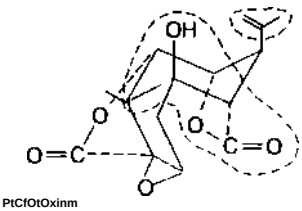


Pentylenetetrazole

ANALEPTICE

Analepticele tradiționale sunt un grup de stimulente SNC puternice și relativ nesclcctivc. Doza convulsivă Tite se află în apropierea dozei lor analeptice. Ele pot fi ilustrate prin picrotoxinină și pentilenetrazol. Ambele sunt învechite ca droguri, dar rămân instrumente de cercetare valoroase în determinarea modului în care acționează drogurile. Agenți mai noi, modafinil și doxapram. sunt mai selective și au utilizare în narcolepsie și ca stimulente respiratorii.

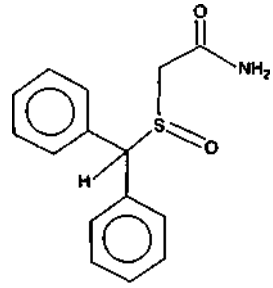
Picrotoxina. Picrotoxinina. ingredientul activ al picrotoxinei . are următoarea structură:



PtCfOtOxinm

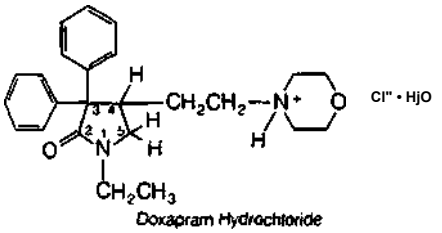
Conform Jarboe cl al.. [1,] fragmentul hidroxilactonil înconjurat este obligatoriu pentru activitate, asistând gruparea 2-propenil înconjurată. Picrotoxinina își exercită efectele interferând cu efectele inhibitoare ale acidului yaminobuiric (GABA) la nivelul canalului de clorură AL receptorului GABA . Medicamentul este învechit din punct de vedere medical. Farmacologic, a fost utilă în determinarea mecanismelor de acțiune a sedative -hipnotice și anticonvulsivante. Butirolactonele se leagă de situsul pierotoxininei.

Modafinil. Modafinilul (Provigil) are proprietăți generale de stimulare a stării de veghe, similare cu cele ale simpaticilor centrali. Este considerat un stimulent atipic al receptorilor de o-|-norepinefrină (NE) și este utilizat pentru a trata somnolența în timpul zilei la pacienții cu narcolepsie. Se pare că reacțiile adverse la doze terapeutice nu sunt severe și pot include nervozitate , anxietate și insomnie.



Modafinil

Clorhidrat de doxapram, USP. Doxapram. Iefc 4-(2-morfolinoetil)-3,3-difcnil-2-pirolidinonă hidrat de clorură (Dopram), are un IBI anism molecular obscur de acțiune. În general, stimulează respirația prin acțiunea asupra receptorilor carotidieni periferici. 11 are uz asarespr. stimulant toriu postanestezic. după deprimante SNC fac. supradozaj, în bolile pulmonare obstructive cronice, și:' apneele.



Doxapram Hydrochloride

METILXANTINE

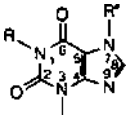
Metilxantinele naturale sunt cofeina, ofilina. și teobromină. Vezi Tabelul 15-1 pentru structurile și apariția lor și Tabelul 15-2 pentru potența lor relativă - MS.

Cofeina este un stimulent al SNC utilizat pe scară largă. Teofilina are o anumită utilizare medicală ca stimulent al SNC, dar proprietățile sale de stimulare a SNC sunt întâlnite mai des ca efecte secundare severe și potențial amenințătoare de viață ale utilizării în terapia astmului bronșic. Teobromina are o activitate SNC foarte redusă (probabil din cauza proprietăților fizice slabe de distribuție la SNC).

Cofeina este adesea folosită așa cum apare în cafeaua preparată, ceaiul preparat. și băuturi cola. La majoritatea subiecților, o doză i (15 tn 250 mg de cofeină acționează ca un stimulent cortical și facilitează gândirea clară și starea de veghe, promovează capacitatea de a se concentra asupra sarcinii în cauză și diminuează oboseala. Pe măsură ce doza este crescută, efectele secundare care indică o stimulare excesivă (de exemplu, neliniște, anxietate, nervozitate și mai multă stare de nervozitate) pot deveni mai accentuate. în grade diferite la niveluri mai mici de doză.) Odată cu creșterea ulterioară a dozelor, pot apărea convulsii. O revizuire a acțiunilor cofeinei în creier, cu referire specială la factorii care contribuie la utilizarea sa pe scară largă, pare a fi definitivă.

Efectele TIteCNS ale teofilinei au dozele mici

UBLE 15-1 Xanthine Alcaloizi



Xantină
(R, R'&R"=H)

Compus	R	R*	R*	Sursă comună
^fiü:ne	CAP 3	CAP 3	CAP	Colleo. ceai
Vcphyllrnc	CAP 3	CAP 3	H	Ceai
^•xbronune	H	CH,	CAP	Cacao

fost putin studiat. La doze mari, tendința de a produce convulsii este mai mare pentru teofilină decât pentru cofeină. Pe lângă faptul că sunt stimulente corticale, teofilina și cafeina sunt stimulente medulare și ambele sunt utilizate ca atare. Cofeina poate fi utilizată în tratarea otrăvirii cauzate de medicamente deprimante ale SNC, deși nu este un medicament preferat.

Utilizarea importantă a teofilinei și a preparatelor sale în astmul bronșic este discutată în altă parte. De asemenea, se spune că cofeina are proprietăți bronhodilatatoare valoroase în astm. În cele din urmă, din cauza efectelor vasoconstrictoare centrale, cofeina are valoare în tratarea migrenei și a durerilor de cap tensionale și poate avea proprietăți analgezice reale în ultima utilizare.

Efectele de stimulare a SNC ale metilxantinelor au fost odată atribuite capacității lor de inhibare a fosfodiesterazei. Această acțiune este probabil irelevantă la dozele terapeutice. Dovezile indică faptul că acțiunea generală de stimulare a SNC este legată mai mult de capacitatea acestor compuși de a antagoniza adenozina la receptorii Ai și A2A" .[6] Toate rolurile acestor receptori sunt încă în studiu. Au fost revizuite subtipurile receptorilor de adenozină și farmacologia lor.[1] -" ' Problemele cu compușii prezenți, cum ar fi cofeina și teofilina, sunt lipsa selectivității receptorilor și natura omniprezentă a diferitelor subtipuri de receptor.

Cofeina și teofilina au proprietăți chimice importante din punct de vedere farmaceutic. Ambele sunt baze de Bronstcd slabe. Valorile pKj raportate sunt 0,8 și 0,6 pentru cofeină și 0,7 pentru teofilină. Aceste valori reprezintă bazicitatea azotului imino la poziția 9. Ca acizi, cofeina are un pK, peste 14. iar teofilina, un pK., de 8,8. În teofilină, un proton poate fi donat din poziția 7 (adică poate acționa ca un acid Bronstcd). Cofeina nu poate dona un proton din poziția 7 și nu acționează ca un acid Bronsted la valori ale pH-ului sub 14. Cofeina are situsuri electrofile în pozițiile l. 3. și 7. În plus față de situsul său acid Bronsted de la 7. teofilina are situsuri electrofile la l și 3. În termeni condensați, ambii compuși sunt doar donori electrofile, dar numai profili sunt donor. în majoritatea sistemelor farmaceutice.

Deși ambii compuși sunt destul de solubili în apă fierbinte (de ex. cofeină 1:6 al 8()"C). niciunul nu este foarte solubil în apă la temperatura camerei (cofeină aproximativ 1:40. teofilină aproximativ 1:120). În consecință, sunt disponibile o varietate de amestecuri sau complexe concepute pentru a crește solubilitatea (de exemplu, citrat de sodiu, cafeină și cofeină compus de etilendiamină |aminofilină|).

Cofeina din sânge nu este foarte legată de proteine: linia de teofilă este legată în proporție de aproximativ 50%. Diferențele de substituent în poziția 7 pot implica. În plus, cofeina este

TABELUL 15-2 Potențele farmacologice relative ale xantinelor

Xantină	SNC Stimul-latlon	Stimularea - respiratorie	Diu - resis	Coro - nary Dila tare	Stimularea cardiacă	Stimularea musculaturii - scheletic
Cofeină		1	3	3	3	1
Teofilina	2	2	1	1	1	2
Teobromina	3	3	?	2	2	3

*1. cel mai puternic

mai lipofil decât teofilina şi se presupune că atinge concentraţii mai mari în creier. Timpul de înjumătăţire al cofeinei este de 5 până la 8 ore, iar cel al teofilinei, de aproximativ 3,5 ore. Aproximativ 1% din fiecare compus este excretat neschimbat. Compuşii sunt metabolizaţi în ficat. Principalul metabolit al cofeinei este acidul l-metiluric, iar cel al teofilinei, acidul 1,3-dimetiluric. [III]„Nici un compus nu este metabolizat în acid uric şi nu sunt contraindicaţi în gută.

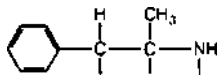
AGENŢI SIMPATOMIMETICI CENTRALI (STIMULANŢI PSIHOMOTORII)

Agenţii simpatomimetici, ale căror efecte se manifestă în principal la periferie, sunt discutaţi în Capitolul 16. Câteva modificări structurale simple ale acestor agenţi periferici produc compuşi mai rezistenţi la metabolism, mai nepolari . şi să treacă mai bine bariera hemato-encefalică. Aceste efecte măresc raportul dintre activitatea centrală şi cea periferică, iar agenţii sunt desemnaţi, oarecum arbitrar, ca *agenţi simpatomimetici centrali.*

Pe lângă efectele stimulatoare ale SNC, manifestate ca excitare şi stare de veghe crescută, multe simpaticomimetice centrale exercită un efect anorexiant. Acţiunea simpatomimetică centrală (noradrenergică) stă adesea la baza acestor efecte. Alte efecte centrale, în special efectele dopaminergice şi scrotoninergice, pot fi operative, totuşi." La unii agenţi, raportul dintre excitaţie şi starea de veghe crescută faţă de efectele anorexiante este scăzut, iar agenţii sunt comercializaţi ca anorexianţi. Structurile reprezentative ale acestui grup de compuşi sunt prezentate în tabelul 15-3 . metilfenidatul şi pemolina, utile în tulburările cu deficit de atenţie, sunt date în text.

Caracteristicile structurale pentru mulţi dintre agenţi pot fi vizualizate cu uşurinţă, considerând că în structura lor acestea

TABELUL 15-3 Simpatomimetice cu activitate stimulatoare centrală semnificativă

Nume generic	Base Structure
Metamfetamină Fentermină Benzfetamina Diothytpropion	
eu? C —C —NH conţin un fragment /3-fenetilamină, iar această grupare poate da o anumită selectivitate pentru sistemele nora drenergice presinaptice sau	H H CHj H CH) H H H CH_3 $CH_2C_6H_5$ O' H $C)H_5$ CĂ
Fenfluramine	postsinaptice. /3-fenetilamină. dat periferic, lipsit de activitate

centrală. Inactivarea metabolică uşoară de către monoaminooxidazele -(MAO) este considerată responsabilă. Ramificarea cu grupări alchil inferioare pe atomul de carbon adiacent *(a)* azotului amino măreşte activitatea SNC mai degrabă decât activitatea periferică (de exemplu, amfetamina, probabil prin întârzierea metabolismului). Ramificarea generează un centru chiral . Izomerul *dextroiSi* al amfetaminei este de până la 10 ori mai puternic decât cel; izomer *levo(li)* pentru activitatea de alertare şi de aproximativ două ori mai activ decât un agent psihotomimetic. Hidroxilarea inelului sau hidroxilarea pe carbonul *fl* (la azot) scade activitatea, în mare parte prin scăderea capacităţii de a traversa bkx>d— bariera cerebrală. De exemplu, fenilpropanolamina, cu un ^-OH, are aproximativ 1/lOOth capacitatea de a traversa th; bariera hematoencefalică a congenerului său deoxi, amfetamina.

Halogenarea (F. Cl. Br) a inelului aromatic scade activitatea simpatomimetică. Alte activităţi pot creşte, p Cloroamfetamina are o activitate scrotoninergică centrală puternică (şi este o neurotoxină, care distruge neuronul serotoninergic la animalele de experiment). [1] ' '•'

Substituţia metoxil sau mcthylencdioxi pe nuanţă tinde să producă agenţi psihotomimetici, sugerând un tropism pentru receptorii dopaminergici (Dy).

N-metilarea creşte activitatea (de exemplu, compara metamfetamina cu dextroamfetamina). Di-N-metilarea scade activitatea. Substituenţii mono-N mai mari decât metilul diminuează proprietăţile excitatoare, dar mulţi compuşi păstrează proprietăţi anorexiante. În consecinţă, unii dintre aceşti agenţi sunt folosiţi ca anorexienţi. se pare că are mai puţin potenţial de abuz decât amfetamina.

Poate exista o oarecare abatere de la structura de bază /J-fenethy l-amină atunci când compuşii acţionează prin mecanisme indirecte noradrerer. O structură asemănătoare /3-fenetilatinic, hm vreodată, poate fi vizualizată în astfel de compuşi.

Potenţialul de abuz al amfetaminelor şi al drogurilor asemănătoare amfetaminelor este bine documentat. Ele produc o dependenţă extrem de distructivă. Aparent, atât un „high" euforic (posibil legat de efectele asupra receptorilor Dy hedonisti) cât şi o depresie posterforică (în special în rândul medicamentelor epuizatoare de amine, contribuie la utilizarea compulsivă a acestor agenţi. Ahuse of lhes: drogurile (în special metamfetamina) au atins în ultimii ani proporţii dezastruoase.

Indicaţiile medicale recunoscute pentru dextroamfetamina şi unii congeneri foarte apropiaţi includ narcolepsia. boala fiului Palu, tulburări de deficit de atenţie şi. deşi nu sunt agenţi preferaţi pentru obezitate, suprimarea poftei de mâncare.!- unele afecţiuni, precum boala Parkinson, pentru care principala utilizare este scăderea rigidităţii, antidepresivul &ii al dextroamfetaminei poate fi benefic. Se pare că este, de asemenea, un antidepresiv eficient în afecţiunile maligne terminale. În majoritatea cazurilor de depresie, şi în special în tulburările depresive majore de tip unipolar, totuşi, mina dextroamfetă a fost mult timp înlocuită de alţi agenţi, în special IMAO şi antidepresivele care inhibă recaptarea monoaminelor.

Compuşii şi metaboliţii lor pot avea acţiuni multiple compb. Într-un sens fundamental, bara structurală pentru acţiune este destul de simplă. Compuşii şi celulele lor seamănă cu NE şi pot participa la diverşii neuroni. şi procesele postsinaptice care implică NE. cum ar fi sinteza, eliberarea, recaptarea şi activarea receptorilor presinaptici şi postsinaptici. De asemenea, pentru că dopamina (DA) şi. într-o măsură mai mică, serotonina (5-hidroxitriptamina |5-HT|) prezintă o asemănare structurală cu NE. procesele din sistemele stimulate de DA şi S-HT pot fi afectate. Pentru a ilustra complexitatea potenţială, activările receptorilor care pot fi asociate cu un singur parametru, reducerea aportului alimentar, se pare că sunt a-,.

IIIII

H H CH ? CH 3

— Csitronil.

fa. fa. 5HT| $_{B}$. 5HT $_{;A}$. 5HT $_{;C}$. D,. și D;.

PRODUSE

Sulfat de amfetamină, USP. **Amfetamina. (±)-l-fenil-2-aminopropan (Benzedrina), deoarece amestecul racemic are o proporţie mai mare de efecte cardiovasculare decât izomerul *ix dextro* . Pentru majoritatea utilizărilor medicale, se preferă izomerul dextrogiro.**

Sulfat de dextroamfetamină, USP şi fosfat de dextroamfetamină. **Dextroamfetamina. (+)•($)• tntilfenetilamină. formează săruri cu acidul sulfuric (Dexe- drine.t şi cu acizii fosforici. Fosfatul este sarea mai solubilă în apă şi este de preferat dacă este necesară administrarea parenterală. Izomerul dextrogiro are con figuraţia *(S)* şi mai puţine efecte cardiovasculare decât izomerul IR levogitor *)* . În plus, poate fi de până la 10 ori mai puternic decât izomerul *(R)* ca agent de alertă şi de aproximativ două ori mai puternic ca un agent psihotomimetic. Deşi este un agent psihotomimetic mai puternic decât izomerul *(R)* , are un raport mai bun între efectele de alertă şi psihotomimetice.**

Modul major de acţiune al dextroamfetaminei este eliberarea de NE din rezervorul mobil al terminalului nervos. Alte mecanisme, cum ar fi inhibarea absorbţiei, pot avea o contribuţie mică la efectele generale. Acţiunile de alertare se referă la creşterea NE disponibilă pentru a interacţiona cu receptorii postsinaptici («i). Activarea receptorului central ^ a fost considerată în mod clasic baza pentru majoritatea efectului anorexiant.

Efectele psihotomimetice sunt legate de eliberarea DA şi activarea receptorilor postsinaptici. Ar fi implicaţi receptorii D $_{2}$ şi mezolimbici Di. Efectele asupra sistemelor 5-HT -Iso au fost legate de unele efecte comportamentale ale dextro- .mfetaminei. Efectele prin receptorii 5-HT ar include 5KT| $_{A}$ receptori şi. teoretic, toţi receptorii suplimentari prin $_{5HT7}$.

Dextroamfetamina este o amină puternic bazică, cu valori Irani 9,77 până la 9,94 raportate. Absorbţia din tractul gastrointestinal are loc ca amină liposolubilă. Medicamentul nu se leagă în mod extensiv de proteine. Cantităţi variate de medicament sunt excretate intacte în condiţii obişnuite. Cantitatea este ^semnificativa in conditii de urina alcalina. În condiţii de producere a acidozei sistemice. 60 până la 70% din medicament va fi excretat nemodificat. Acest fapt poate fi folosit pentru a avansa în tratarea supradozajului.

Gruparea o-metil întârzie, dar nu termină, medulizarea de către MAO. În majoritatea condiţiilor, cea mai mare parte a unei doze de re dextroamfetamina este metabolizată prin N-dealchilare la Miitalonă şi amoniac. Fenilacetona este acid furtato benzoic degradat.

La animalele de experiment, aproximativ 5% dintr-o doză se acumulează în creier, în special în cortexul cerebral, talamusul şi corpul calos. Este mai întâi p-hidroxilatcd şi apoi fa tvdroxiluat pentru a produce p-hidroxinorefedrină. care are

a fost raportat a fi principalul metabolit activ implicat în eliberarea de NE şi DA. [14]

excitaţie. Se spune că efectele sunt mediate în principal de centntl serotoninergici. mai degrabă decât mecanismele noradrenergice centrale. În doze mari la animalele de experiment, medicamentul este o neurotoxină serotoninică. [1 ' 1] A fost retras de la uz uman după raportări de leziuni ale valvelor cardiace şi hipertensiune pulmonară. Din structura sa, caracter mai apolar sau hidrofob decât amfetamina, ar fi de aşteptat tropism pentru neuronii scrotoninergici. La fel, structura sugerează un mecanism indirect. Dacă un mecanism indirect ar fi operativ, atunci toţi receptorii postsinaptici 5-HT ar putea fi activaţi. Dovezile din mai multe studii indică faptul că 5HT| $_{B}$ şi receptorii 5HT $_{2C}$ sunt cei mai responsabili pentru efectele de saţietate ale 5-HT. 5-HT poate influenţa, de asemenea, tipul de hrană selectat (de exemplu, un aport mai mic de alimente grase)." Izomerul (+),

Clorhidrat de metamfetamina. Mina **de metamfetă . Clorhidrat de (+)-l-fcnil-2-mctilaminopropan clorhidrat de dezoxiefedrin (Dcsoxyn). este analogul /V-mcthyl al dextroamfetaminei. Are o acţiune centrală mai accentuată şi mai puţin periferică decât dextroamfetamina. Are un potenţial de abuz foarte mare, iar pe cale intravenoasă, sărurile sale sunt cunoscute ca „viteză". Problema generală a abuzului prezentată de droguri este un dezastru naţional. Utilizările acceptabile din punct de vedere medicinal ale metamfetaminei sunt analoge cu cele ale dextroamfetaminei.**

Răşină schimbătoare de ioni de fentermină şi clorhidrat de fentermină, USP. **Baza liberă este ao-dimetilfenetilaminc. l-fenil-2-metilaminopropanc. În preparatul de răşină (lonamin). baza este legată cu o răşină schimbătoare de ioni pentru a produce un produs cu eliberare lentă; hydrochlo ride (Wilpovvr) este o sare solubilă în apă.**

Fentermina are un atom de carbon cuaternar cu un metil orientat ca metilul (S)-amfetaminei şi unul metil orientat ca metilul f/U-amfetaminei. şi se pare că are proprietăţi farmacologice ale izomerilor *(R)* şi *(S)* ai amfetaminei. Compusul este utilizat ca inhibitor al apetitului şi este un agent din Lista IV, indicând un potenţial de abuz mai mic decât dextroamfetamina.

Clorhidrat de benzfetamină. Clorhidrat **de benzfetamină . Clorhidrat de (+)-N-benzil-7V.a-dimetilfenetilamină. Clorhidratul de (+)-l-fcnil-2-(M-metil-M-benzilamină)-propan (Didrex), este metamfetamina A-benzil-substituită. Substituentul N mare (benzil) scade proprietăţile excitatoare, în conformitate cu relaţia generală structură-activitate (SAR) pentru grup. Proprietăţile anorex- tant sunt păstrate. În mod clasic, medicamentele asemănătoare amfetaminei cu substituenţi mai mari decât V-metil sunt citate ca anorexiante prin *ß centrală.* agonism. Nu au fost făcute pretenţii pentru selectivitatea între subtipurile de receptori ^ în astfel de citări. - Compusul are caracteristici de mecanism de acţiune cu metilfenidatul. În general, se spune că reduce pofta de mâncare cu mai puţine efecte excitatoare pe SNC decât fetamina dextroam.**

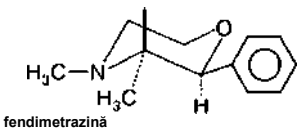
Clorhidrat de dietilpropion, USP. **Deoarece are doi substituenţi M-alchil mari (faţă de H sau metil), clorhidrat de dietilpropion, clorhidrat de l-fcnil-2-dietilaminopropan-l-onă (Tenuate. Tcpanil). are mai puţine - simpatomimetice. cardiovasculare şi efecte de stimulare a SNC decât amfetamina. Se pare că este un agent anorexiant care poate fi utilizat pentru tratamentul obezităţii la pacienţii cu hipertensiune arterială şi boli cardiovasculare. Conform generalizării utilizate de mult timp pentru acest grup de medicamente, creşterea dimensiunii V-alchilului reduce a central, efectele şi creşte *ß.* efecte . chiar dacă efectele sunt probabil mediate în principal de eliberarea indirectă de NE.**

Clorhidrat de fenfluramină. Clorhidrat **de fenfluramină . (±)M-elil-rr-mctil-ni-(trifluormetil)phcnc- clorhidrat de tilamină (Pondimin). este unic în acest grup de medicamente, prin aceea că tinde să producă mai degrabă sedare decât**

dexfcnnuraminc (Redux), are un tropism mai mare pentru sistemele 5-HT decât amestecul racemic. De asemenea, a fost absorbit din cauza toxicităţii.

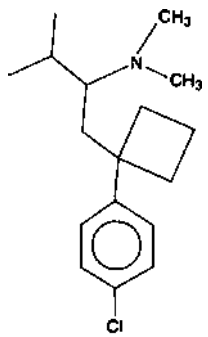
Tartrat de phendimetrazină, USP. **Compusul optic pur phendimetrazin tartrat. (2S.3S)-3,4-dimetil-2-fenilmorfolina-i.-(+ (-tartrat (Plegine). este considerat un anorexiant eficient, care este mai puţin predispus la abuz decât amfetamina . Stereochimia lui (+ (fendimetrazină) este aşa cum se arată.**

H



tartrat de fendimetrazină

Sibutraminä. Se spune că sibutramina (Mcridia) este un inhibitor al NE și al 5-HT. Aceste mecanisme se potrivesc structurii sale. Se pare că este un antidepresiv și un medicament anorexiant. Acest mecanism implică faptul că activarea tuturor receptorilor presinaptici și postsinaptici din sistemele NE și 5-HT este posibilă. Datele nu sunt complet clare, dar studiile până în prezent indică faptul că receptorii implicați în principal sunt *a* ₜ. A. și 5HT :c "



Sibutramine

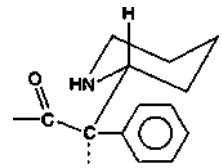
Clorhidrat de metilfenidat, USP. Deoarece metilfenidatul (Ritalin) are doi centri asimetrici, există patru izomeri posibili. Treo racematul *este* mar-

compus conservat și este de aproximativ 400 de ori mai puternic decât racematul *eritro* . [1] ' A fost determinată configurația absolută a fiecăruia dintre izomerii r/rreo-mctylfenidat." Având în vedere că structura este destul de complexă (față de amfetamina), este probabil ca una dintre cele două componente ale racematului *treo* să conțină cea mai mare parte a activității Dovezile indică faptul că izomerul (+) *-(2R.2'R}treo* este implicat în principal în efectele comportamentale și presoare ale partenerului de rasă.' [9] Așa cum este probabil multiple cu multe moduri de acțiune psihomotorie.

Metilfenidat, probabil în mare parte prin tabolitul său p-hidroxi me. blochează recaptarea NE, acționează ca un agonist postsinaptic, epuizează aceleași rezervoare de NE ca și reserpina și are efecte asupra sistemelor dopaminergice, cum ar fi blocarea recaptării DA.

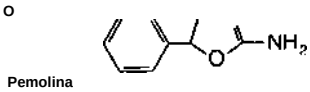
Metilfenidatul este un medicament ester cu proprietăți farmacocinetice interesante care decurg din structura sa. Valorile pK„ sunt 8,5 și 8,8. Forma protonată din stomac se pare că rezistă hidrolizei esterului. Absorbția medicamentului intact este foarte bună. După absorbția din tractul gastrointestinal, totuși. 80 până la 90% din medicament este hidrolizat rapid până la acidul ritalinic [inactiv] . (-) [2] până la 5% din racemat este oxidat de microzomii hepatici la amida ciclică inactivă. Aproximativ 4% dintr-o doză de racemat ajunge la creier la animalele de experiment și există f hidroxilat pentru a produce presupusul metabolit activ.

Metilfenidatul este un puternic stimulent al SNC. Indicație - includ narcolepsia și tulburarea de deficit de atenție. Structura izomerului *(2R.2'R)* al amestecului *treo* racemic B prezentată.



Clorhidrat de metilfenidat

Pemolina. Structura unică a pemolinei, 2-ainii-.'- 5-fenil-4(5W)-oxazolonă (Cylert). este prezentat mai jos.



Pemolina

Compusul este descris ca având un efect general <-i SNC ca cel al metilfenidatului. Pemolina necesită, totuși, până la 4 săptămâni de administrare, pentru a avea efect. [1] explicație parțială a efectului întârziat poate fi aceea că trealele acțiuni ale agentului, așa cum s-a observat la șobolani, este de a introduce viteza de sinteză a DA.

ANTIDEPRESIVE

Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO)

Terapia antidepresivă implică, de obicei, terapia iliial împotriva tulburărilor depresive majore de tip unipolar i

este centrat în jurul a trei grupe de agenți chimici: IMAO. inhibitorii recaptării monoaminelor și desensibilizatorii și antagoniștii autorecep- mr. Terapia cu electroșoc este o altă opțiune. Cea mai mare rată de vindecare sau remisiune este atinsă cu terapia cu electroșoc. La unii pacienți, în special cei care se sinucigăresc, aceasta poate fi terapia preferată . IMAO și inhibitorii recaptării monoaminei au aproximativ aceeași rată de răspuns (— 60 până la 70%). În Statele Unite, cel din urmă grup este de obicei ales față de IMAO pentru terapia antidepresivă.

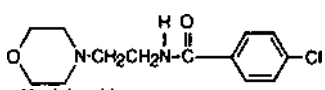
O problemă severă asociată cu IMAO, care a fost un factor major în relegarea lor la statutul de medicament de linia a doua este aceea că compușii inițiali inhibă IMAO hepatice în mod ireversibil, în plus față de IMAO creier. permițând astfel aminelor presoare dietetice care în mod normal ar fi inactivate să își exercite efectele sistemic. Un număr de răspunsuri hipertensive severe , unele fatale, au urmat ingestia de alimente bogate în amine presoare. S-a sperat că dezvoltarea unor agenți cum ar fi selegilina care, probabil, economisesc MAO hepatic, ar putea rezolva această problemă. Abordarea utilizării selectivității MAO a rezolvat problema hipertensiunii, dar compusul nu a fost un antidepresiv (este util în boala Parkinson). O altă abordare care utilizează un MAOI reversibil a produs antidepresive cărora le lipsește efectul hipertensiv de „brânză". Un alt efect secundar proeminent al hipotensiunii ortostatice a IMAO B, despre care se spune că provine dintr-un bloc de NE eliberat la periferie. De fapt, un MAOI. pargilina, a fost utilizată clinic pentru acțiunea sa hipotensivă. În cele din urmă, sonic dacă primii compuși au produs hepatotoxicitate gravă. Compușii disponibili astăzi sunt mai siguri în acest domeniu, dar suferă stigmatizarea asocierii cu compușii mai vechi .

Istoria dezvoltării MAOI ilustrează rolul serendipității. Izoniazida este un agent antituberculos eficient, dar un compus foarte polar. Pentru a obține o mai bună penetrare în organismul *Mwobacterium tuberculosis , a fost proiectat și* sintetizat un compus mai hidrofob, izoniazida substituită cu o grupare izopropil pe azotul bazic (iproniazida). A fost introdus în practica clinică ca un agent eficient ailitubercular. S-a observat totuși stimularea SNC și medicamentul a fost retras. Mai târziu, s-a determinat la animale experimentale și experimente in vitro cu un MAO purificat că inhibarea MAO, rezultând niveluri sinaptice mai mari de NE și 5-HT. ar putea explica efectele SNC. Compusul a fost apoi reintrodus în terapie ca agent intidepresiv. A stimulat un interes intens pentru hidrazine și hidrazide ca antidepresive și a inaugurat tratamentul medicamentos eficient al depresiei. [22] A continuat să fie ml în terapie timp de câțiva ani, dar în cele din urmă a fost retras din cauza hepatotoxicității.

Prezenții inactivatori ireversibili utili clinic pot fi considerați inhibitori ai MAO bazați pe mecanism. [21] Ei au transformat de către MAO în agenți care inhibă enzima. Ele pot forma reactanți care se leagă covalent cu enzima sau cofactorul său. O consecință a inactivării ireversibile este că acțiunea agenților poate continua până la Seeks după întreruperea administrării. În consecință, medicamentele degradate de MAO sau medicamentele care ridică nivelurile de substraturi MAO nu pot fi administrate în acest timp.

Multă vreme, deoarece agenții care au deschis câmpul rd ihcn l-au dominat au fost inactivatori ireversibili, MAO

inhibiția a fost aproape întotdeauna privită ca ireversibilă. De la început, însă, se știa că era posibil să existe agenți care să acționeze exclusiv prin inhibarea competitivă a enzimelor. De exemplu, se știe de mult timp că alcaloizii hannala harmina și harnialina acționează ca stimuli SNC prin inhibarea competitivă a MAO. Inhibitorii reversivi (competitivi) selectivi pentru fiecare dintre cele două subtipuri majore de MAO (A și B) vor apărea.



Moclobemlde

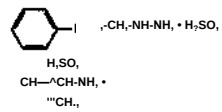
Moclobemida a primit o atenție considerabilă în străinătate. Un inhibitor reversibil al MAO-A, este considerat un antidepresiv eficient și permite metabolizarea tiraminei alimentare. [24] Metaboliții medicamentului sunt implicați în activitate. Se pare că inhibitorii reversibili ai MAO-A (RIMA) sunt antidepresivi fără a produce crize hipertensive. Au fost de asemenea studiați inhibitori reversibili ai MAO-B . În prezent, inhibarea selectivă a MAO-B nu a reușit să se coreleze pozitiv cu activitatea antidepresivă; selegilina, cu toate acestea, are valoare în tratarea bolii Parkinson.

Antidepresivele MAOI utile clinic sunt neselective între inhibarea metabolismului NE și 5-HT. Agenții selectivi pentru un MAO care degradează 5-HT au fost în studiu de ceva timp. Structurile fenelzinei și tranil ciprominei sunt prezentate în Tabelul 15-4

Sulfat de fenelzină, USP. sulfat de fenelzină. Sulfatul de 2-(feniletil)hidrazină (Nardil) este un agent antidepresiv eficient. Un inactivator bazat pe mecanism, acesta inactivează ireversibil enzima sau cofactorul acesteia, probabil după oxidare la diazină, care se poate descompune apoi în azot molecular, un atom de hidrogen și un radical liber fenetil. Aceasta din urmă ar fi specia activă în inhibiție ireversibilă . [25]

Sulfat de tranilciprominä, USP. Tranilciprominä sul soartă. sulfat de (±)-rrans-2-fenilciclopropilamină (Par nat). a fost sintetizat pentru a fi un analog al amfetaminei (vizualizează «-metilul amfetaminei condensat pe atomul de carbon /3-). [26] Documentele au niște proprietăți asemănătoare amfetaminei. care poate fi motivul pentru care are efecte de stimulare a SNC mai imediate decât agenții care acționează numai prin inhibarea MAO. Pentru inhibarea MAO, pot exista două componente ale

TABELUL 15-4 Inhibitori de monoaminooxidază

generic Nume *proprietar*	Structure
Phenelzine sulfate. USP *Narcht*	 ,-CH,-NH-NH, • H_2SO_4
Tranylcypromine sulfate. USP *Parnate*	

H,SO,
CH—^CH-NH, •
'"CH.,

acțiunea acestui agent. Se crede că unul apare deoarece tranilcypromina are caracteristici structurale (azotul hasic și caracterul cvasi -TT al atomilor de carbon *a-* și 0-ciclopropan) care aproximează starea de tranziție într-o rută de metabolizare a ^arilaminelor. [27 28] Pe măsură ce atomii *a-* și ^hidrogen sunt îndepărtați din substratul normal al enzimei, caracterul cvasi- *yr* se dezvoltă peste sistemul o./3-carhon. Dublarea stării de tranziție permite atașarea extrem de puternică, dar reversibilă, la enzimă. În plus, - tranilcipromina este un inactivator cu mecanism. Este metabolizat de MAO. cu un electron al perechii de azot pierdut la flavină. Aceasta, la rândul său, produce fisiunea homolitică a unei legături carbon-carbon a ciclopropanului, cu un electron din împerechere cu electronul de azot singur rămas pentru a genera o imină (protonată) și cu celălalt rezidând pe un carbon metilen. Astfel, se formează un radical liber care reacționează pentru a forma o legătură covalentă cu enzima sau cu flavină redusă pentru a inactiva enzima. [2 ”]

Inhibitori ai recaptării monoaminei

Inițial, inhibitorii recaptării monoaminei erau un grup de agenți strâns înrudiți, antidepresivele triciclice, dar acum sunt destul de diverse din punct de vedere chimic. Aproape toți agenții blochează recaptarea neuronală a NE sau 5-HT sau a ambelor (adică sunt selectivi).

Inhibarea recaptării de către acești agenți este la nivelul respectivului transportor de monoamine prin inhibarea competitivă a legării monoaminei la compartimentul care împiedică substratul . Probabil că același loc de pe proteină este implicat pentru inhibitor și monoamină, dar acest lucru nu a fost încă dovedit. Mecanismul de recaptare a transportatorilor de monoamine a fost revizuit. [3 ”]

Efectul net al medicamentului este de a crește nivelul monoaminei din sinapsă. Niveluri sinaptice ridicate susținute de 5-HT. NE, sau ambele par a fi baza pentru efectul antidepresor al acestor agenți. Există un decalaj de timp de 2 sau mai multe săptămâni înainte de a se dezvolta acțiunea antidepresivă. Se consideră că (în cazul 5-HT) 5HT| Receptorii $_A$ și (în cazul NE) receptorii a_2 suferă desensibilizare și eliberarea transmițătorului este menținută. Desigur, activarea receptorilor postsinaptici și transmiterea susținută este rezultatul final al nivelurilor sinaptice susținute de neurotransmițători .”

Antidepresive triciclice

SAR-urile pentru TCA sunt compilate în detaliu în a opta ediție a acestui text”. [2] Cititorul interesat este trimis la această compilație. În rezumat, există un grup mare, voluminos, care cuprinde două inele aromatice, de preferință ținute într-un aranjament oblic de un al treilea inel central și un trei sau. uneori, lanț cu doi atomi la o grupare amino alifatică care este substituită cu monometil sau dimetil. Caracteristicile pot fi vizualizate consultând structurile de imipraminc și dcsipramine ca exemple. Aranjamentul general are caracteristici care aproximează o *trans* eonfonare complet extinsă a)3-arilaminelor. Pentru a lega aceste caracteristici la mecanismul de acțiune, blocarea recaptarii, vizualizați că aranjamentul de bază este același cu cel găsit în /3-arilamine. plus o grupare arii voluminoasă suplimentară care sporește afinitatea pentru

compartimentul de sustragere al transportorului. Conceptul general al unui sistem asemănător ^-arilaminc cu volum structural adăugat, de obicei o grupare arii, pare a fi aplicabil multor compuși mai noi - inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS). inhibitori selectivi ai recaptării norepinefrinei (SNERJ) - care nu au o grupare triciclică

TCA-urile sunt structural legate între ele și. in consecinta. posedă proprietăți biologice înrudite care pot fi rezumate ca caracteristice grupului. Compușii dimetili minus tind să fie sedative, în timp ce rudele monometil tind să fie stimulatori. Compușii dimetil tind spre rapoarte de blocare a reabsorbției 5-HT la NE mai mari: în compușii monometil, proporția hlock de absorbție a NE tinde să fie mai mare și în unele cazuri este considerată reabsorbție selectivă a NE. Compușii au proprietăți anticolinergice, de obicei mai mari în compușii dimctilamino. Când se începe tratamentul cu un compus dimetil, se dezvoltă o acumulare semnificativă a compusului monometil pe măsură ce are loc N-demetilarea.

TCA-urile sunt extrem de lipofile și. în consecință, țesutul ven extrem de legat în afara SNC. Deoarece au efecte anti colinergice și noradrenergice, atât efectele secundare centrale, cât și cele periferice sunt adesea neplăcute și uneori periculoase. În caz de supradozaj, combinația de efecte, precum și un efect depresiv cardiac asemănător chinidinei, pot fi letale. Supradoza - este complicată, deoarece agenții sunt atât de bogat în proteine, încât dializa este ineficientă.

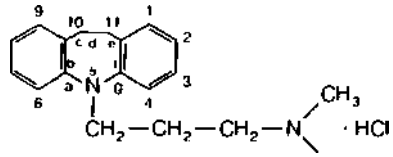
PRODUSE

imipramină , U5P. Clorhidrat de imipraminc . 5-[3-(dimetilamino)propil]-l(),l l-dihidro-5H-dibenz|/> (/]azepină monoclorhidrat (Tofranil), este compusul de plumb al TCA-urilor. Este, de asemenea, o rudă apropiată a fenotiazincilor antipsihotici de staniu (înlocuiește 10-11 puntea cu agentul antipsihotic al sulfurei). D, activitate de blocare postsinaptică Are promazină și afectează în principal aminele (5-HT. NE. și DAt prin intermediul transportorilor. Așa cum este tipic pentru compușii dimctilamino . efectele anticolinergice și sedative (centrale H, bloc) ele tind să fie marcate. Compusul per sc are tendința spre un nivel ridicat de inhibitor al transportului 5-HT poate fi numit probabil un bloc de transport 5-HT. (SERTI). Inactivarea metabolică are loc în principal prin hidroxilare oxidativă în poziția 2, urmată de conjugarea cu acid glucv tonic a conjugatului (aproximativ 75%), dar există o oarecare excreție biliară (până la 25%), probabil din cauza grupării mari sau nepolare inel nucleofil fenotiazin antipsihotic-, in consecinta, apare apreciabila N-demetilare, cu; acumularea de nori mi praminc (sau desimipramină).

Metabolitul demetilat este mai puțin anticolinergic. IK sedativ, și mai stimulator și este un SNER1." Cone cântly. un pacient tratat cu imipramină are două compuși care contribuie la activitate. În general, efectul este nu-selectiv 5-HT versus recaptarea NE. Activitatea dts--' noritnipraminei este terminată prin 2-hidroxilare, urmată de conjugare a doua și N-excreție.

apar, care la rândul său este urmată de 2-hidroxilare, conjugare și excreție. a metabolitului este neselectivă.

linia. Nortriptilina este un SNERI"; acțiunea compozită a medicamentului și

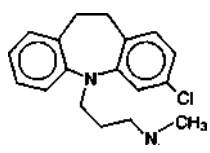


Imipramine R = CH_3
Desipramine R = H

Clorhidrat de nortriptilină, USP. Proprietăți biologice și chimice pertinente ale nortriptilinei. clorhidrat de 3-(IO,ll-di-hidro-5H-dibcnzo(«,r/Jcicloheptcn-5-ilidcneW-mctil-l-propanantină clorhidrat. 5-(3-metil-aminopropilidenc)-IO.l l-hidro-5H-dibenzo|«.c/Jncciclohidroclorid (c/Jncciclohidroclorid) Pamclor) sunt prezentate mai sus în discuția despre amitriptilina. Inactivarea și eliminarea metabolică sunt ca cele ale amitriptilinei.

Clorhidrat de desipramină, USP. Structura și proprietățile utile ale clorhidratului de desipramină. 10.1 Monoclorhidrat de 1-dihidro-iV-nietil-5H-dibenz|/>/]azepin-5-propanamină, 5-(3-mctilaminopropil)-lO,l-dihidro-5H-dibenz.lt/clorhidrat de jazepină (Norpramin. Pcrto-iran), este discutat la titlul, Imipramină, de mai sus. Dintre triciclice, desipramina ar fi luată în considerare atunci când sunt importante puține efecte anticolinergice sau un nivel scăzut de sedare. Este un SNERI. [31]

Clorhidrat de gomipramină. Clomipramina (Anatrunii) este de până la 50 de ori mai puternică decât imipramina în unele teste biologice. Acest lucru nu implică superioritate clinică, dar ar putea fi informativ despre triciclici și, eventual, alți »inhibitori de absorbție. Cloro care înlocuiește substituentul H ar putea crește potența prin creșterea distribuției către SNC. dar este puțin probabil ca acest lucru să dea magnitudinea potenței văzută. S-ar putea presupune că o legătură H între gruparea amino protonată (ca in vivo) și electronii neîmpărțiți ai substituentului clor ar putea stabiliza o formă asemănătoare /kuylaminc și poate oferi o competiție mai eficientă pentru transportor. Medicamentul este un antidepresiv. Este folosit în tulburarea obsesiv-compulsivă, o tulburare de anxietate care poate avea



un clement de depresie.

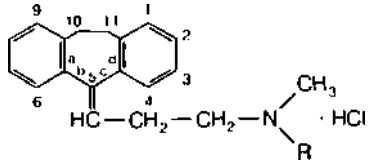
Clorhidrat de amitriptilină, USP. Amitriptilina. Clorhidrat de 3-il0.il-dihidro-5H-dibenz.o[ar/Jcicloheptcn-5-ilidcne)-M VJimclhil-1-propanamină. 5-(3-dimctilininopropiliden)-10.l l-dihidro-5H-dibenz.o[«,r/Jcyclohepi- iit clorhidrat (Elavil), este unul dintre cele mai anticoliner- sedative dintre TCA. Deoarece îi lipsește atomul de azot al imipraminei, care îmbogățește

'-CHj

Clomipramine

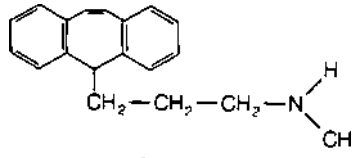
clorul în inel, infestarea metabolică are loc în principal nu la putregaiul de poziție 2 analog la poziția 10 benzilic (ic, metabolismul asemănător toluenului). Din cauza dublei legături 5-exociclice. *E-* ■ji *Z*-hidroxi izomerii sunt produși prin oxidare metabo- -m Conjugarea produce metaboliți cxcretablc. După cum este •pical pentru compușii dimetilici. Are loc N-dcmetilarea, se produce pd nortriptilina, care are un anticolincr- x mai puțin sedativ și acțiune mai stimulatoare decât amitripti-

Clorhidrat de protriptilină, USP. Clorhidrat de protriptilină . clorhidrat de yV-metil-5H-dibenzo(a.rf]ciclohcptcnc-5-propilaminc, 5-(3-metilaminopn>pil)-5H-di- bcnzo|«,z/|ciclohcptenă clorhidrat (Vivactil) ca și



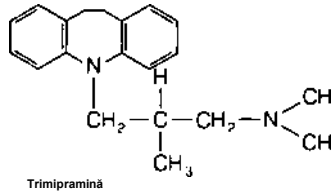
Amitriptyline. R = CH,
Nortriptyline R = H

considerare, este o substanță anti-bazică eficientă în considerare. prin consultarea denumirii și a structurii imipraminei Pro triptyline este un izomer structural al nortriptilinei.



Protriptyline

trimipramină . Pentru detalii despre menclatura chimică. consultați descrierea imipraminei. Înlocuirea hidrogenului cu un substituent a-mctil produce un carbon chiral, iar trimipramina (Surmontil) este utilizată ca amestec racemic. Se pare că proprietățile biologice seamănă cu cele ale imipraminei.



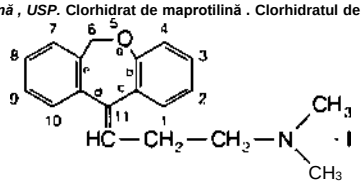
Trimipramină

doxepină , USP. Doxepin, 3-dibcnz- |b,«|-oxcpin-11 (6H)ilidinc-lV.yV-dimetil-1 -propanamină

clorhidrat. NN-dimetil-3-(dibenz|be|oxepin-l(6W)-ilidenc)propilaminc (Sincquan. Adapin). este un congener oxa al amitriptilinei, după cum se poate observa din structura sa.

Oxigenul este plasat interesant și ar trebui să influențeze metabolismul oxidativ, precum și afinitățile de legare postsinaptică și presinaptică. Izomerul (Z) este mai activ, deși medicamentul este comercializat ca amestec de izomeri. În general, medicamentul este un blocant al recaptării NE și 5-HT cu proprietăți anticolinergice și sedative semnificative. Se poate anticipa că nor- sau des- metabolitul va contribui la modelul general de activitate.

maprotilină , USP. Clorhidrat de maprotilină . Clorhidratul de N-metil-9.IO-

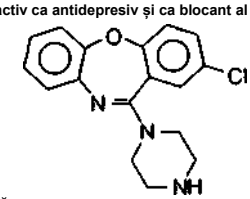


Doxepin Hydrochloride

ctanoantracen-9(l()W)-propanamină (Ludiomil) este descris uneori ca un antidepresiv mai degrabă tetraciclic decât triciclic. Descrierea este exactă din punct de vedere chimic, dar compusul, totuși . se conformează cu farmacoforul general TCA. Este un dibenzobiciclooctadicnc și poate fi privit ca un TCA cu un inel central cu punte de etilenă. Compusul nu este puternic anticolinergic și are proprietăți stimulatoare. Poate avea efecte asupra sistemului cardiovascular. Este un SNERI.' [1]

Clorhidrat de maprotilină

Amoxapină. Luarea în considerare a structurii amoxap- inc. 2-clor-l l-(l-piperazinil)dibenz.-(/>./] |l,4]oxazcpinc (Asendin). întărește faptul că multe antidepresive sunt foarte strâns legate de antipsihotice. Într-adevăr, unele, inclusiv amoxapina , au efecte semnificative la nivelul receptorilor D, ai antisubstituiți ai N-m-etil. loxapinc (Loxitane) Metabolitul 8-hidroxi al amoxapinei este activ ca antidepresiv și ca blocant al receptorilor $_{D2}$.



Amoxapină

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

Din punct de vedere structural, ISRS diferă de triciclici, prin faptul că sistemul triciclic a fost demontat în centru. (Acest

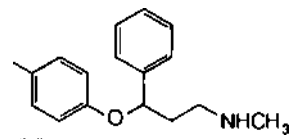
desființează inelul central și un inel este mișcat ușor!) înainte de aranjamentul triciclic „all-in-a-row".) Efectul net este că gruparea /3-arilamină-likc este prezentă, ca în cazul triciclicilor, iar compușii pot concura pentru situsul de legare a substratului proteinei transportoare de serotonine (SERT). Ca și în cazul triciclicilor, gruparea arii suplimentară poate adăuga afinitate suplimentară și poate oferi concurență favorabilă cu substratul. serotonina.

Multe dintre triciclicele dimctilamino sunt. de fapt, ISRS Deoarece sunt extensiv N-dcmetilatcd in vivo la nor compuși. care arc de obicei SNERI. cu toate acestea, efectul general nu este selectiv. Ruperea sistemului triciclic descompune o grupă farmacoforică anticolinergică și dă compuși cu efecte anticolinergice diminuate În general, aceasta diminuează efectele neplăcute ale SNC și crește siguranța cardiovasculară. În schimb, predomină efectele secundare legate de serotonină.

Fluoxetină. În fluoxetină (Prozac), protonată în vho, gruparea amino protonată se poate lega H de electronii oxigenului eter, care pot genera gruparea asemănătoare /3-arilamino, celălalt arii servind ca arii „extra" caracteristic. Izomerul *S* este mult mai selectiv pentru SERT decât pentru NET. Metabolitul major este compusul N-demetil, care este la fel de puternic ca și părintele și mai selectiv (SERT versus NET).

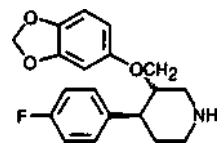
Pentru efectul antidepresiv este necesară o terapie de 2 sau mai multe săptămâni . Sensibilizarea 5HT somatodendritică, A autoreceptorului cu expunerea cronică la niveluri ridicate de 5-HT este o explicație acceptată pentru efectul întârziat al acestui și al altor inhibitori ai recaptării serotoninei.

Pentru a ilustra o diferență între selectivitatea pentru un SERT și un NET. dacă substituentul *para* este mutat în poziția op (și este mai puțin hidrofoc, de obicei), se obține un NET . Acesta și alte SERT au activitate anxiolitică. Dintre câteva mecanisme posibile ar fi agonismul receptorilor 5HT <, diminuând 5-HT sinaptică. Probabil, nivelurile synifis ale 5-HT ar putea fi ridicate într-o stare anxioasă.



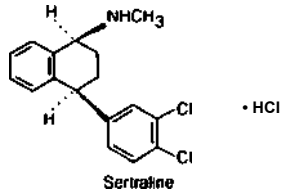
Fluoxetină

paroxetină. În structura paroxetinei (gruparea amino Paiili.j, protonată in vivo ar putea H-bond va) dacă. -CH2-O- electroni neîmpărțiți. Rezultă o structură /3-arilaminc-likc.- cu o grupare arii suplimentară. Compusul este un w. SERT foarte selectiv . Așa cum era de așteptat, este un presător și anxiolitic eficient neaprins.



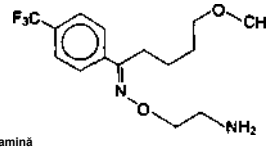
paroxetină

Sertralină. **Inspecția sertralinei (Zoloft) (ISAS') dezvăluie farmacoforul pentru inhibarea SERT. Substituenții Cl prezic, de asemenea, tropismul pentru un sistem 5-HT. Stereochimia reprezentată este importantă pentru activitate.**



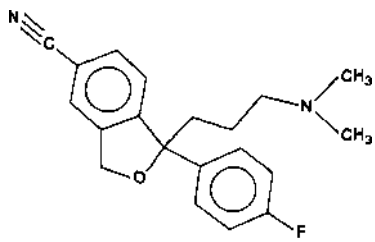
Sertraline

fluvoxaminâ. **Izomerul *E* al fluvoxaminei (Luvox) se poate plia după protonare în gruparea asemănătoare /3-arilaminei. Aici gruparea hidrofobă „extra" este alifatică.**



Fluvoxamină

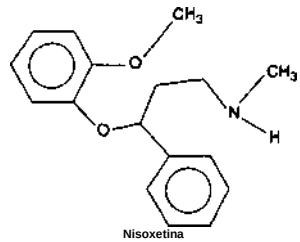
Gtalopram. **Citalopram (Celexa) este un amestec racemic și este foarte selectiv SERT. Compusul N-monodemetilat este puțin mai puțin puternic, dar este la fel de selectiv. Ibslituenții arili sunt importanți pentru activitate. Funcția eter este importantă și probabil interacționează cu gruparea amino protonată pentru a da o formă adecvată pentru legarea SERT.**



Citalopram

Recaptarea selectivă a norepinefrinei tnMbttors

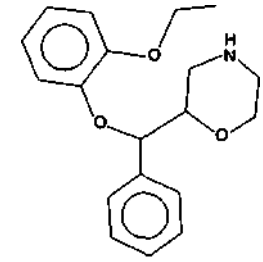
Discuția despre fluoxetină a deschis subiectul SNERI. Out este. mutarea unui substituent *para* al fluoxetinei (și a rudelor) într-o poziție *ortlta* produce un SNERI.



Nisoxetina

Nisoxetina este un SNERI și este un antidepresiv. Cea mai mare parte a vietii rezida in izomerul *p* .

Reboxetină. **Cea mai mare parte a activității reboxetinei rezidă în izomerul SS (Compusul comercializat este *RR* și *SS.I* Il se pretinde a fi superior fluoxetinei în depresia severă. Este comercializat în Europa. Cel puțin trei compuși triciclici, desipramină, nortriptilina și maprotilina tehnic tetraciclică sunt SNERI. Ei, desigur, au efecte secundare caracteristice, dar anti-TCA inferioare, caracteristice HCA și anti-TCA). efecte antihistaminice (sedative) decât compușii dimetilici sunt antidepresive eficiente din punct de vedere clinic.**



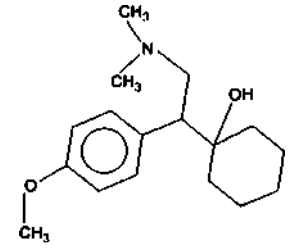
Reboxetine

Ar fi de așteptat ca în cazul SNERI. a, receptorii presinaptici ar fi desensibilizați, după care transmiterea susținută a NE ar fi prin intermediul unuia sau mai multor receptori poslsinaptici; a $_{R}$ receptorii *pi* și *pi* sunt posibilități.

Inhibitori neselectivi ai recaptării 5-HT și NE mai noi (noirtriciclici)

În prezent, un astfel de compus este utilizat clinic în Statele Unite.

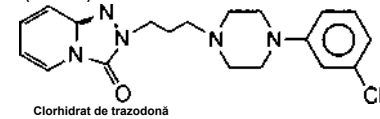
Venlafaxină. **Structura și activitatea venlafaxinei (Effexor) sunt în acord cu SAR-urile generale pentru grup. După cum era de așteptat, este un antidepresiv eficient.**



Venlafaxine

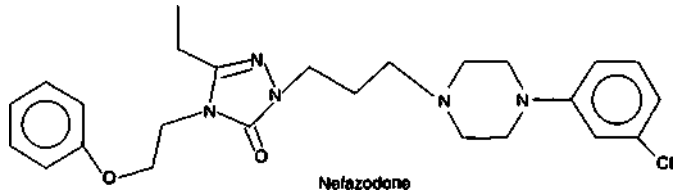
Inhibitori selectivi ai recaptării serotonalnerglc și antagoniști SHT $_{M}$

SSRI și antagoniștii 5HT $_{;A}$ **sunt reprezentați de trazo done (Desyrel) și nefazodonă (Serzone).**



Clorhidrat de trazodonă

Structurile acestor doi compuși derivă din cele ale antipsihoticelor fluorobutirofenone. Au structuri *p*- arilamină-likc care permit legarea la SERT

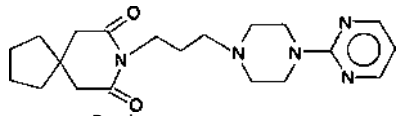


Nefazodone

şi inhibă recaptarea 5-HT. În aceşti compuşi, substituentul hidrofob suplimentar poate fi văzut ca fiind legat de azotul grupării ^ailamină-likc. În plus. sunt antagonişti al 5HT2A . Acest antagonism poate sau nu permite eficacitate antipsihotică este discutat la antipsihotice. Antagoniştii 5HT 2A par să aibă activităţi antidepresive şi anxiolitice. Ele pot acționa, cel puțin parțial, prin îmbunătățirea 5HT| A activității." De asemenea, unele dintre efecte pot fi mediate prin agonismul 5HT ;t (poate în general așa pentru antidepresivele cu acțiune 5-HT.) Unele dintre efectele secundare ale ISRS sunt considerate a fi mediate prin receptorii 5HT 2A , astfel încât un blocant 5HT 2A le-ar reduce inhibitor al recaptării.

SWT W Agonişti şi agonişti parţiali

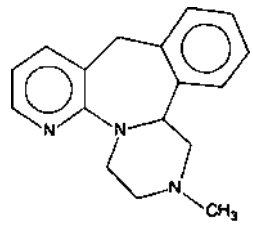
Buspirona. Compusul inițial din această serie, buspir one (BuSpar). are activități anxiolitice și antidepresive și este un agonist parțial 5HT, A. Activitatea sa anxiolitică se datorează capacității sale de a diminua eliberarea de 5-HT (prin agonismul 5HT| A). Nivelurile sinaptice ridicate pe termen scurt ale 5-HT sunt caracteristice anxietății. De asemenea, deoarece este un agonist parțial, poate stimula receptorii postsinaptici atunci când nivelurile de 5-HT sunt scăzute în sinapsă, așa cum este cazul în depresie. O serie de alte spirone sunt în curs de dezvoltare ca anxiolitice și antidepresive ." [1]



Buspirona

a* Antagonişti

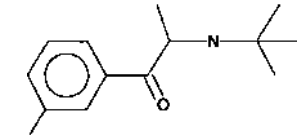
mirtazapină. Mirtazapina (Remeron) a fost recent introdusă pentru uz clinic în Statele Unite; părintele său, mi anserina (piridil N înlocuit cu CH) era cunoscut de mult ca fiind un antidepresiv. Este raportat că acționează mai rapid și mai puternic decât anumite ISRS. Modul de acțiune dă o eliberare crescută de NE prin antagonismul receptorului m-NE și o eliberare crescută de 5-HT prin antagonismul heterorecptorilor NE *u 2 localizaţi pe neuronii serotoninergici."* [1]



Mirtazapine

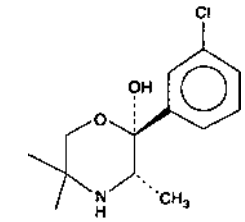
Diverse Antidepresive

Bupropion. Mecanismul de acțiune al bupropionului (Wellbutrin) este considerat complex și se presupune că implică- un bloc al recaptarii DA prin intermediul transportorului dopaminei (DATi. dar acțiunea antidepresivă generală este noradrenergică. Un metabolit care contribuie la acțiunea generală și formarea lui poate fi ușor ratționalizat.



Ci

Bupropion



Metabolite

DIVERSE MEDICAMENTE CU ACȚIONARE SNC

Această secțiune tratează o colecție de medicamente care nu sunt ușor de găsit sub alte titluri de subiecte din acest capitol sau capitolul despre depresivele SNC. Toate medicamentele sunt droguri de abut; și ar putea fi organizate sub această rubrică.

Halucinogenele /3-arilamino au apărut din cauza interacțiunilor în linia psilocină și mezo şi în modificarea amfetaminelor, care erau: droguri populare la acea vreme. Dietilamida acidului lisergic a fost descoperită din punct de vedere dentar în timpul cercetărilor asupra alcaloizilor din ergot. Il- de interes stiintific deoarece serveste ca un model pentru psihoza dincal. Fenciclidina este interesantă din punct de vedere științific, deoarece oferă informații despre receptorul ionotrop al acidului glutamic AAmelhvh-aspartatc și efectele sale asupra SNC w; ca model pentru schizofrenie.

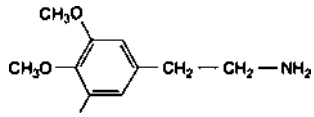
Cocaina ca stimulent al SNC este un drog pernicios al abm< Cercetările privind motivul pentru care dă atât de puternic dependență și asupra dt: măsurile care ar putea atenua efectele sale au fost introduse în ultimele două decenii.

d'-Tetrahidrocannabinol și rudele lui au fost legate; de mulți ani pentru a determina SAR-urile. Domeniul a fost stimul GM cu descoperirea receptorilor endogeni de cannabint. În prezent, sistemul canabinoid endogen este investigat.

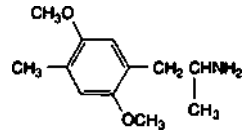
1/Mlrylamlno Halucinogene

O proprietate a halucinogenelor I ^-arilamino este alterarea percepției stimulilor. Realitatea este distorsionată, iar utilizatorul poate suferi depersonalizare. Literal, efectele sunt cele ale unei psihoze. În plus, medicamentele pot produce anxietate, frică, panică, halucinații sincere și simptome suplimentare care pot fi găsite într-o psihoză. În consecință, ele sunt clasificate drept halucinogene și psihotomimctici.

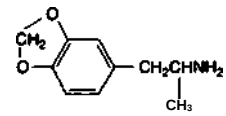
Gruparea titis poate fi subgrupată în cele care posedă o porțiune indoletilamină, cele care posedă o porțiune fcniletilamină și cele cu ambele. În primul grup, există o asemănare structurală cu neurotransmițătorul central 5-HT. iar în al doilea, există o asemănare structurală cu NE și DA. Această asemănare este sugestivă și poate exista o selectivitate sonoră a efectelor asupra sistemelor transmițătoare respective. Cu structuri de complexitate găsite în mulți dintre acești agenți, totuși, o anumită structură poate afecta nu doar sistemele neurotransmițătoare cele mai apropiate structural, ci și alte sisteme. Astfel, un sistem de fcnetilamină ar putea afecta nu numai sistemele NE și DA, ci și sistemele 5-HT, iar un sistem de indoletilamină ar putea afecta nu numai sistemele 5-HT, ci și sistemele NE și DA.



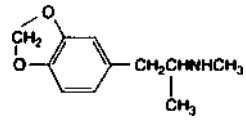
Mescaline



1-(2.5-Dimethoxy-4-methyphenyl)-2-amtnopropane (DOM. STP)



3.4-MeUiylenedioxyamphetamlne (MDA)



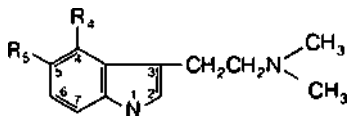
DMDA (ecstasy)

INDOLETILAMINE

Dimetiltriptamina. **Dimetiltriptamincul este un halucinogen foarte slab, activ doar prin inhalare sau injectare, cu o durata scurta de actiune. Are efecte secundare pronunțate simpatihominictice (NE).**

Psilocibină și Psilocină. **Psilocibina este esterul auxiliar fosforic al psilocinei și pare a fi transformat în psilocină ca specie activă in vivo. Apare într-o ciupercă. *Psilo- nbe mexicanu.* Ambele medicamente sunt active pe cale orală, cu o durată scurtă de acțiune.**

Rudele sintetice a-mctyl-substituite au o durată de acțiune mult mai lungă și o potență orală îmbunătățită. [15] Acest lucru sugerează că psilocina este metabolizată de MAO.



H

Dimetilriptamina R4 = R5 = H
Psilocibină R4 = OPO (OH) , -. R s = H
Psilocină R4 = OH, R5 = H

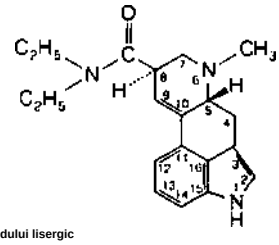
2-FENILETILAMINE

Mescalina. **Mescalina. 3.4,5-trimetoxifcnctilam- «. este un halucinogen mult studiat cu multe efecte complexe asupra SNC. Apare la cactusul peyote. Soluția orală necesară pentru efectele sale halucinogene este foarte mare, până la 500 mg de sare sulfat. Potența orală scăzută rezultă probabil din metabolismul ușor de către MAO. a-Mctyl-Mn crește activitatea SNC. Rudele sintetice a-metil-substituite sunt mai puternice." •'* Medicamentele DOM.MDA. și ONDA (ecstasy) sunt droguri de abuz extrem de puternice, periculoase.**

Prezența substituenților metoxil ordioximetilenc (metilencdioxi) pe un sistem 2-fenetilamină este o caracteristică a multor compuși psihotomimetici și sugerează puternic implicarea DA.

AGENT care posedă atât o indoletilamină, cât și o porțiune de feniletilamină

Dietilamida acidului (+)-lizergic. **Atât o grupare indoletilamincă, cât și o grupare feniletilamină pot fi observate în structura dietilamidei acidului halucinogen (LSD) extraordinar de puternică. Stereochimia este extrem de importantă. Chiralitatea, așa cum se arată, trebuie menținută sau activitatea este pierdută; de asemenea, este necesară locația dublei legături, așa cum se arată. [17] Experimental. LSD are efecte marcate asupra neuronilor serotoninergici și dopaminergici. Bazele tuturor acțiunilor sale complexe ale SNC nu sunt totuși pe deplin înțelese. Recent, acțiunile sale au fost sugerate ca fiind mai tipice reacțiilor psihotice schizofrenice decât modelul bazat pe amfetamină. Pentru mai multe despre aceasta, a se vedea discuția despre antipsihoticele atipice (Capitolul I4).**

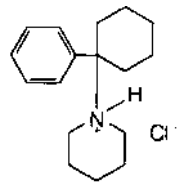


Dietilamida acidului lisergic

Agenți disociativi

Fenciclidina. **Fenciclidina (PCP) a fost introdusă ca anestezic disociativ la animale. Ketamina sa apropiată de structură este încă utilizată și poate fi utilizată la om (Capitolul 14). La oameni. PCP produce un sentiment de intoxicație . experiențe halucinogene nu spre deosebire de cele produse de halucinogenele anticolinergice și adesea amnezie.**

Medicamentul afectează multe sisteme, inclusiv cele ale NE, DA. și 5-HT. S-a propus ca PCP (și anumite alte psihotomimetice) să producă un model unic de activare a neuronilor dopaminergici din zona tegumentală ventrală."' Blochează receptorii glutaminergici A-metil-o-aspartat."' Această acțiune este baza pentru multe dintre efectele sale asupra SNC. PCP în sine pare să fie agentul activ. psihoza pentru starea psihotică a schizofreniei [4] " .

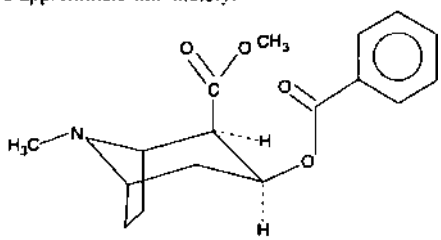


Phencyclidine Hydrochloride

Euforizant-Stimulant

Cocaină. Cocaina ca euforizant-stimulant, psihotomimetic . și drogurile de abuz ar putea fi la fel de bine discutate cu amfetamina și metamfetamina, cu care împărtășește multe proprietăți biologice. La doze mici, produce senzații de bine, scăderea oboselii și o stare de alertă crescută. Cocaina tinde să producă un comportament compulsiv de căutare a drogurilor și poate apărea o psihoză toxică în toată regula. Multe dintre aceste efecte par a fi legate de efectele creșterii ws -ivVAivVvVj raej*»xs (D; și D, receptorii sunt pertinenti). Cocaina este un puternic blocant al recaptării DA, care acționează prin inhibarea competitivă a DAT. Pentru această acțiune poate fi suficientă o porțiune fenctilamină cu volum steric adăugat. O interacțiune între un atom de hidrogen pe azotul formei protonate de cocaină și un oxigen al grupării ester benzoilic sau, alternativ, o interacțiune între perechea de electroni neîmpărțiți a azotului de bază liberă și carbonilul grupării ester benzoilic.

could approximate this moiety.

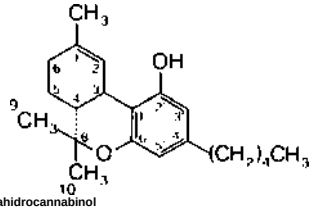


Cocaine

În ultimii ani, au fost publicate cercetări considerabile asupra frecvenței care afectează DAT. Este disponibilă o analiză a agenților farmacoterapeutici pentru abuzul de cocaină. [41]

Depresiv-Intoxicant

U'-Tetrahidrocannabinol sau 49 ˙ THC. Există două convenții pentru numerotarea THC: cea care rezultă din chimia terpenoidelor produce J'-THC. iar cea bazată pe sistemul diben zopyran are ca rezultat o desemnare J"-THC. Convenția terpe noid este folosită aici.



I-IA'-trans Tetrahidrocannabinol

THC este un deprimant cu senzație aparentă de stimulare care decurge din deprimarea centrilor superiori. Multe efecte, interpretate în mod subiectiv ca fiind plăcute, sunt evidente la doze mici. Cititorul interesat poate consulta un text phnmtaa'l ogy pentru o relatare detaliată. La doze mai mari, acțiuni psihotomimetice, inclusiv disforie, halucinații și pan noia. poate fi marcat. Au fost revizuite caracteristicile structurale asociate activității wk printre compușii derivați din canabis. [42] În special, OH fenolic este necesar pentru activitatea Anumite SAR (în special separarea potenței între antiomeri) pentru canabinoizi sugerează acțiunea asupra receptorilor. [1] ' Au fost descoperiți doi receptori pentru THC. Receptorul relcvan pentru actiunile SNC este CB|. [43] CB? apare în țesuturile imunitare. Primul ligand natural găsit pentru receptor este derivatul de amidă legată al acidului arahidonic. anandamidă. [41] Otocanabinoizii naturali sunt esterul 2-glicrol al acidului arahidonic și eterul 2-arahidonil glicerol. [4] " Sistemul binoid caniv endogen pare să funcționeze ca un sistem mesager retrograd atât la sinapsele stimulatoare, cât și la sicabsele depresive. Transmițătorul sinaptic determină sintetizarea postsynaptk, sesuri de endocannabinoizi care sunt apoi transportate la CE, receptori localizați prcsinaptic unde reglează fin neuronii excitatori și inhibitori. [47 51] Deoarece CB, receptorii par a fi prezenți în toate zonele creierului și afectează sistemele excitatorii și inhibitorii bob, perspectiva de a dezvolta: trage selectiv de canabinoizi care acționează asupra receptorilor este considerată, nu bună. Proiectarea medicamentelor pentru a afecta transportatorul este considerată cea mai promițătoare cale de cercetare.

Endocannabinoizii, așa cum sunt reglementați de leptină, sunt, de asemenea, invocați în menținerea aportului alimentar și în alte comportamente. [5 , 5 ,]

REFERINȚE

1. Jarboe. CH. Porter. LA, și Buckler. RT: J. Med. Clirn 729.)%8.
2. Pcllmar. TC. und Wilmw. W. Λ : Science 197:912. 1977,
3. Fredholm. BB, colab.: Pharmacol. Rev 51:83, 1999.
4. Cuvenit. JW: J. Med. Chern. 15.197. 1982.
5. Williams, M.. și Huff. J. R: Ann. Rep Med. Chcm. 18:1, I* [1]
6. Snyder, SH. cl ul. Proc. Nul. Acad Sei U. S A. 78:32«. eu«
7. Tucker. A. L„ și Linden.J.: Curdiovusc.Res 27:62,
8. Ehm. M. D,: Ann. Rep. Med. Chern. 28:2 1993.
9. OcNinno. M, P.: Annu, Rep. Med. Client. 33:1 1998
10. Arnaud. MJ.: Produse ale metabolismului femelelor tăiate. În DewxP Bi-I Cuffcine, Perspectivă" Din cercetări recente. New York. Pinten; Verlug. 1984. p. 3,
11. Halford. JCG. și Blundell. JE: Prog. Drug Res. 54:2 2000.

i2 Extractor. R W.: Ann. NY Acad. Sei. 305:1 197«.

H. Harvey. JA: Ann. NY Acad. Sei. 305:289, 197«.

14 Grappelli. A. și Cosla. E.: Această viață. 8:635,

15. Clincschmidt. BV, și colab.: Ann. NY Acad. Sei. 305:2 1987.

16 Dvornik. D. și Schilling, G.: J. Med. Chim. 8:466. 1965.

17. Weisz. I. și Dudas. O.; Monatsh. Chim. 91:840, I960.

IK. Shaffi'ee. A. și linia. G.: 1 Med. Chim. 12:266. 1969.

iv. Patrick, KS. și colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 241:152. 1987.

M Percl. J. M.« și Dayton. PG: Metilfenidat. La Usdin. Este.. și Forrest. IS teds.). Medicamente psihoterapeutice, partea a II-a. New York. Marvel Dekker. 1977. p. 1287.

21. Srinvas, NR, colab.: J. Pharmacol. Exp. Titrul. 241:300. 1987.

H Whitclock. OV (cd.): Ann. NY Acad. Sei.. 80:000-000. 1959.

J. Richards. LE. și Burger. A.: Prog. Drug Res. 30:205, 1986.

„4. Strupezewski. JD, Ellis. DB. și Allen. RC: Ann. Rep. Med. Chim. 26:297. 1991.

'S Verde. A. L: Biochcm. Pharmacol. 13:249. 1964.

26. Burger. Λ.: J. Med. Farmacia. Chim. 4:571. 1961.

.*7. Bcllcau. B. și Moran. JF: J. Am. Chim. Soc. 82:5752. 1960.

X Belleau, B.. și Moran, JF: J. Med. Farmacia. Chim. 5:215. 1962.

5 Silverman. RB: J. Biol. Chim. 258:14766. 1983.

30. Rudnick, G. și Clark. J.: Biwhim. Biophys. Acta 1144:249. 1993. „I. Olivier, B.: Prog. Drug Res. 54:59. 2000.

?? Daniels. TC. și Jorgensen. EC: stimulente ale sistemului nervos central. În Doerge. RF (cd.). Manualul lui Wilson și Gisvold de chimie organică, medicinală și farmaceutică. a 8-a ed. Philadelphia. JB Lippincott, 1982. p. 383.

53. Evrad, DA și Harrison. BL: Ann. Rep. Med. Chim. 34:1. 1999.

.4, Olivier, B.. cl al.: Prog. Drug Res. 52:103. 1999.

y. Murphree. HB, el al.: Clin. Pharmacol. Acolo. 2:722. 1961.

?6. Shulgin. AT: Nature 201:120. 1964.

I" .Stoll. A. și Hofmann. A.: Helv. Chiin. Acia 38:421. 1955.

JR Bowers, MB. Bannon. MJ și Hoffman. FJ. Jr.: Psychopharma cology 93:133. 1987.

39. Foster. AC. și Fogg. GE: Nature 329:395. 1987.

40. Rowley. M.. Bristol. LJ și Hulson. PH: J. Med. Chem 44:477, 2001.

41. Carroll. FL Howell. L. 1... și Kuhov. MJ: J. Med. Chim. 42:2721. 2000.

42. Edery, H.. et ul.: Ann. NY Acad. Sei. 191:40. 1971.

43. Hollister. LE. Gillespie. Il. K.. și Srebnik. M.: Psihofarmacologie 92:505. 1987. '

44. Malsuda. LA, şi colab.: Nature 346:561. 1990.
45. Davannc. WA, şi colab.: Science 258:1946, 1992.
46. Mcchoulam. R. şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sei. SUA 98:3602, 2001.
47. Egertova, M„ şi colab.: Proc. R. Soc. London B 265:208. 199«.
48. Wil.stui, RI und Nicoll. RA: Nature 410:588. 2001.
49. Ohn-Shosaku. T.. Maejqina. T.. şi Kano. N.: Neuron 29:729, 2001.
50. Krcilzcr. AC. şi Regehr. WG: Neuron 29:717. 2<X)1.
51. Christie. MJ şi Vaughn. CW: Nature 410:527. 2001.
52. DiMarzo. V.. şi colab.: Nature 410:822, 2001.
53. Mcchoulam. R.. şi Mândria. E.: Nature 410:763, 2001.

LECTURĂ SELECTATĂ

Carrol, F. 1.« Howell. FI şi Kuhar, MJ: Farmacoterapii pentru tratamentul abuzului de cocaină: aspecte clinice. J. Med. Chim. 42:2721, 2000.

Fredholm. BB. Batlig K„ Holmen. J., el al.: Actions of caffeine in ihe brain, cu referire specială la factorii care contribuie la utilizarea pe scară largă a acestuia. Pharmacol. Rev. 51:83. 1999.

Halford. JCG. şi Blundell. JE: Fanacologia suprimarii apetitului. Prog. Medicament. Res. 54:25. 2000.

Olivier. B., Soudijn. W. şi van Wijngaardcn. L: Transportatori de serotonina, dopamina si norepinefrina in sistemul nervos central si inhibitori de tlwir. Prog. Medicament. Res. 54:59. 2000.

Xiang. J.-N.. şi Lee, JC: Farmacologia agoniştilor şi antagoniştilor receptorilor de canabinoizi. Annu. Rep. Med. Chim. 54:199, 2000.

CHAPTER 16

Agenți adrenergici

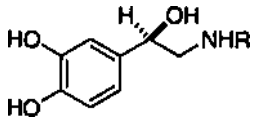
RODNEY L. JOHNSON

Medicamentele adrenergice sunt agenți chimici care își exercită principalele efecte farmacologice și terapeutice prin creșterea sau reducerea activității diferitelor componente ale diviziunii simpatice a sistemului nervos autonom . În general, substanțele care produc efecte similare stimulării activității nervoase simpatice sunt cunoscute ca *simpatomimetice* sau *stimulente adrenergice.* Cei care scad activitatea simpatică sunt denumiți ca *simpatolizi, antiadrenergici.* sau *agenți de blocare adrenergică.* Datorită rolului important pe care sistemul nervos simpatic îl joacă în funcționarea normală a organismului, medicamentele adrenergice își găsesc o utilizare largă în tratamentul unui număr de boli. Pe lângă efectele lor asupra activității nervoase simpatice, o serie de agenți adrenergici produc efecte importante asupra sistemului nervos central (SNC). În acest capitol sunt discutați acei agenți care afectează neurotransmisia adrenergică și cei care acționează direct asupra diferitelor tipuri de receptori adrenergici .

NEUROTRANSMITĂTOARE ADRENERGICE

Structură și proprietăți fizico-chimice

Noradrenalina (NE) este neurotransmițătorul neuronilor simpatici postganglioni. Ca rezultat al stimulării nervoase simpatice, este eliberat de la terminațiile nervoase simpatice în fanta sinaptică, unde interacționează cu receptori adrenergici presinaptici și postsinaptici specifici. Un alt agonist endogen al receptorilor adrenergici este epinefrina. Acest compus nu este eliberat de terminațiile nervoase simpatice periferice, așa cum este NE. Mai degrabă, este sintetizat și stocat în medula suprarenală, din care este eliberat în circulație . Astfel, epinefrina este adesea denumită neurohor monă. Epinefrina este, de asemenea, biosintezată în anumiți neuroni ai SNC. unde atât ea cât și NE servesc ca neurotransmițători.

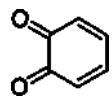


Noradrenalina: R = H

Epinefrină: R = CH_3

Epinefrina și NE aparțin clasei chimice de substanțe cunoscute sub numele de *catecolamine.* Acest nume a fost dat acestor compuși deoarece conțin o grupare amino atașată la un inel aromatic care conține doi hidroxil.

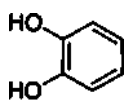
grupări situate *orto* una față de cealaltă, același aranjament de grupări hidroxil ca cel găsit în catecol. Compușii aromatici care conțin un astfel de aranjament de substituenți hidroxil sunt foarte sensibili la oxidare. Catecolamine, cum ar fi epinefrina și NE. suferă oxidare în prezența -oxigenului (aerului) sau a altor agenți oxidanți pentru a produce compuși asemănător orr/io-chinonei, care suferă reacții ulterioare pentru a da amestecuri de produse colorate. Prin urmare, soluția de medicamente catecolamine este adesea stabilizată prin adăugarea unui antioxidant (agent reducător), cum ar fi acidul ascorbic sau bisulfitul de sodiu.



orto-chinonă

Epinefrina și NE posedă fiecare un atom de carbon chiral, astfel încât fiecare poate exista ca o pereche de izomeri enantiomeri. Hi enantiomer cu configurația *IK)* este biosintetizat în organism și posedă activitate biologică.

Catecolaminele sunt substanțe polare care conțin grupări funcționale



Catechol

acide (hidroxile aromatice) și bazice (amina alifatică). De exemplu, valorile pK pentru cationul de epinefrină sunt de 8,7 și 9,9 și sunt atribuite grupării hidroxil fenolice și, respectiv, grupului amir protonat. Ganellin a calculat populațiile relative ale diferitelor specii ionizate și neionizate de M și epinefrină la pH 7,4 și a constatat că cationul A este prezent (Fig. gradul puțin mai mare de 9? pentru ambele catecolamine. Forma zwitterionică (Fig. 16-IB, în care amina alifatică este protonată și o grupă hidroxil fenolică este ionizată, este prezentă la aproximativ 3 $^{C.}$ Astfel, la pH fiziologic, este prezentă mai puțin de 2% din această formă. solubilitate ridicată în apă a acestor compuși ca și alte catecolamine, cum ar fi izoproterenolul și dopantul:

Biosinteza

Biosinteza catecolaminelor dopamine. NE K epinefrina implică o secvență de reacții enzimatice/1 ilustrată în Figura 16-2. Bârlogul biosintezei catecolaminelor se află în neuronii adrenergici și dopaminergici din Oli, în neuronii simpatici ai splei nervoase autonome și în medula suprarenală. Aminoacidul t.-tirozină sen; ca precursor al catecolaminelor. Este transport; activ in axoplasma, unde este actionata de tyros::. 3-monooxigcnasc (tirozinhidroxilaza) pentru a forma i-Jf droxifcnylalanin (t.-dopa). Tirozinhidroxilaza este. enzimă care conține Fe ^{2} care necesită oxigen molecular;::

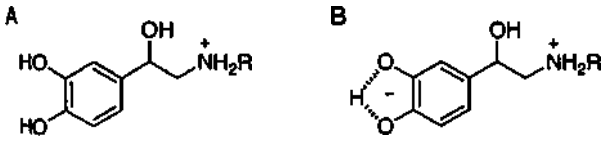


Figura 16-1 ■ Formele cationice (A) și zwitterionice (B) de norepinefrină (R = H) și epinefrină (R = CH_3)

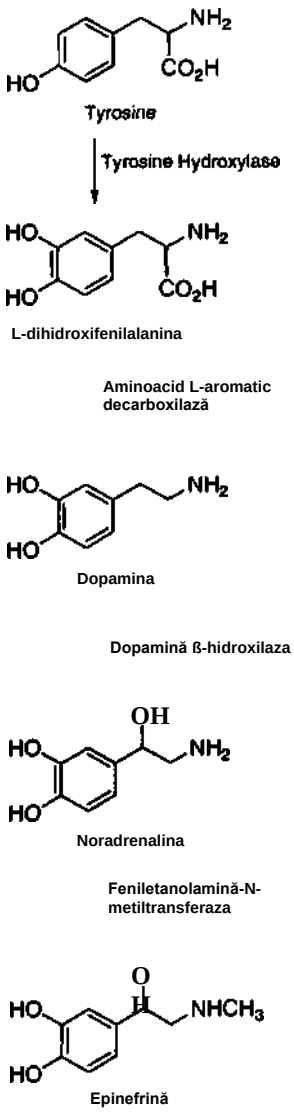


Figura 16-2 ■ Biosinteza catecolaminelor dopamina, «'epinefrina si epinefrina.

folosește tetrahidrobiopterina ca cofactor. Enzima joacă un rol cheie în reglarea biosintezei catecolaminelor, deoarece este etapa de limitare a vitezei. De exemplu, stimularea nervilor adrenergici duce la activarea unei proteine kinazei care fosforilează tirozin hidroxilaza, crescând astfel activitatea acesteia ". În plus, prin inhibarea produsului final, marcajul NE reduce semnificativ activitatea tirozin-hidroxilazei. Se crede că baza acestei inhibare a feedback-ului este o competiție între produsul catecolamină și cofactorul pterina.

A doua etapă enzimatică în biosinteza catecolaminei este decarboxilarea t.-dopa pentru a da dopamină. Enzima care realizează această transformare este decarboxilaza aminoacidului L-aromatic (dopa decarboxilază). Este o enzimă citoplasmatică care utilizează fosfatul de piridoxal ca cofactor. Pe lângă faptul că se găsesc în neuronii catecolamincrgici. Aminoacidul L-aromatic decarboxilaza se găsește în concentrații mari în multe alte țesuturi, inclusiv în ficat și rinichi. Prezintă o specificitate largă de substrat, prin aceea că aminoacizii aromatici, cum ar fi L-tirozina. i.-fenilalanina. L-histidină. și i.-triptofan. pe lângă t.-dopa și t.-5-hidroxitriptofan. servesc drept substraturi.

Dopamina formată în citoplasma neuronului este transportată activ în veziculele de depozitare, unde este hidroxilată stercospecific de Cu ⁺* - enzima care contine dopamina ^monooxigenaza (dopamina /(-hidroxilaza) pentru a da NE. Dopamina /?-hidroxilaza necesita oxigen molecular si foloseste acid ascorbic ca cofactor. Prezinta o specificitate destul de larga de substrat. NE format este stocat in vezicule pana la depolarizarea neuronului cu extrudarea membranei plasmatice si initiaza procesul de extruziune a vesiculei plasmatice. NE în fanta sinaptică este eliberată împreună cu NE.

În medula suprarenală. NE este transformat în epinefrină. Această reacție, care implică transferul unei grupări metil de la 5-adenozil metionină la NE. este catalizat de fenil-etanolaminc-AF-mctyltransfcrasc (PNMT). Il are loc în citoplasmă, iar epinefrina formată este transportată în granulele de depozitare ale celulelor cromafine. Deși PNMT este foarte localizat în medula suprarenală, este prezent și în cantități mici în țesuturile inimii și creierului.

Absorbție și metabolism

Acțiunea NE asupra receptorilor adrenergici este încheiată printr-o combinație de procese, inclusiv absorbția în neuron și în țesuturile extraneuronale, difuzarea departe de sinapsa . și metabolismul. De obicei, mecanismul principal pentru încetarea acțiunii NE este recaptarea catecolaminei în terminalul nervos. Acest proces este denumit *absorbție-1* și implică un transportor transmembranar dependent de Na'/Cl' care are o afinitate mare pentru NE. [4] Acest sistem de captare transportă, de asemenea, anumite amine, altele decât NE, în

terminale nervoase și poate fi blocată de medicamente precum cocaina și unele dintre antidepresivele triciclice. O parte din NE care reintră în neuronul simpatic este transportată în granule de stocare, unde este ținută într-un complex stabil cu ATP și proteine până când activitatea nervului simpatic sau un alt stimul îl determină să fie eliberat în fanta sinaptică. Transportul NE din citoplasmă în granulele de stocare este realizat de un transportor vezicular transmembranar dependent de H'. [5]

În plus față de absorbția neuronală a NE discutată mai sus, există un proces de absorbție cxtrancuronală, uptakc-2. Acest proces de captare este prezent într-o mare varietate de celule, inclusiv celule gliale, hepatice și miocardice. Are afinitate relativ scăzută pentru NE. Deși semnificația sa fiziologică este necunoscută, poate juca un rol în dispunerea catecolaminelor circulante, deoarece catecolaminele care sunt preluate în țesuturile extrancuronale sunt metabolizate rapid.

Cele două enzime principale implicate în tabolismul catecolaminei sunt monoaminoxidaza (MAO) și catecol-O-metiltransfera.se (COMT). [6,7] Ambele enzime sunt distribuite în tot organismul, cu concentrații mari găsite în ficat și rinichi. MAO este asociat în primul rând
cu membrana exterioară a mitocondriilor, în timp ce COMT se găsește în principal în citoplasmă. Distribuția tisulară largă a MAO și COMT indică faptul că ambele acționează asupra minelor de catecola care intră în circulație și a țesuturilor extrancuronale după ce au fost eliberate din nervi sau din glanda suprarenală sau după ce au fost administrate exogen. În plus, faptul că COMT nu este prezent în neuronii simpatici, în timp ce mitocondriile neuronale conțin MAO, indică faptul că MAO are, de asemenea, un rol în metabolismul minelor de catecola intraneuronale.

Nici COMT, nici MAO nu prezintă specificitate mare de substrat . MAO dezaminează oxidativ o varietate de compuși care conțin o grupare amino atașată la un carbon terminal. Există două tipuri de MAO. iar acestea prezintă selectivitate diferită pentru substrat. [11] De exemplu. MAO-A arată preferință de substrat pentru NE și serotonină, în timp ce MAO-B prezintă selectivitate de substrat pentru /3-fenilctilamină și benzilamină. În mod similar. COMT catalizează metilarea unei varietăți de molecule care conțin catecol. Lipsa specificității substratului COMT și MAO se manifestă în dispoziția metabolică a NE și adrenalinei, prezentată în Figura IM Nu numai că atât MAO, cât și COMT folosesc NE și epinefrină.
ca substraturi, dar fiecare acționează și asupra metaboliților produși de celălalt.
Rezultatele cercetărilor ample asupra metabolismului catecolaminelor - indică faptul că în neuronii adrenergici ai creierului uman și a țesuturilor periferice. NE este dezaminat oxidativ de către MAO pentru a da 3,4-dihidroxifenilglicolaldehidă. care apoi este redusă de aldehida reductază la 3,4-dihidroxifeniletliilen glicol. În primul rând, acest metabolit de glicol este eliberat în circulație, unde este supus metilării de către COMT pe care îl întâlnește în țesuturile nonneuronale. Produsul metilării. 3-ineloxi-4-hidroxifenil-elilenglicolul, este oxidat de alcool dehidrogenază și aldehide

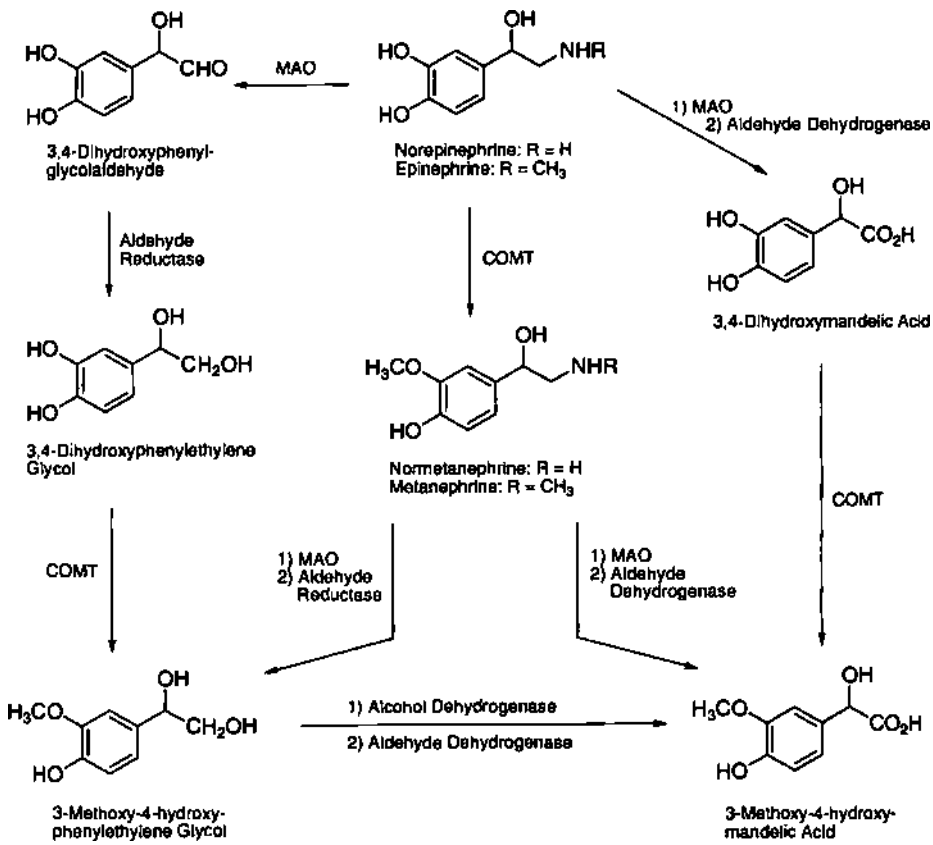


Figure 16-3 ■ Metabolism of norepinephrine and epinephrine by MAO and COMT.

dehidrogenază pentru a da acid 3-melhoxi-4-hidroximandclic. Acest metabolit este denumit în mod obișnuit acid vanililmandelic (VMA). și deși poate fi produsul final al mai multor căi ale metabolismului NE. 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicolul este principalul său precursor. În dezaminarea oxidativă a NE și adrenalinei în situsurile extraneunale, cum ar fi ficatul, aldehida care se formează este oxidată de obicei de aldehida dehidrogenază pentru a da acid 3,4-dihidroximandelic.

Metilarea prin COMT are loc aproape exclusiv pe gruparea meta-hidroxil a catecolului, indiferent dacă catecolul este NE. epinefrină sau unul dintre produsele metabolice. De exemplu, acțiunea COMT asupra NE și epinefrină dă normelanefrine și metanefrină. respec- nve. Apare astfel un model convergent al metabolismului NE al NE și al epinefrinei în care acidul 3-metoxi-4-hidroximandelic și 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicolul sunt - produse finale comune, indiferent dacă prima etapă metabolică este oxidarea prin MAO sau metilarea prin COMT.

În circumstanțe normale. Acidul 3-metoxi-4-hidroximanilic este principalul metabolit urinar al NE. deși cantități substanțiale de 3-metoxi-4-hidroxifenilctilen glicol sunt excretate împreună cu cantități variate de alți metaboliți, atât sub formă liberă, cât și sub formă de conjugați sulfat sau glucuron. Epinefrina endogenă este excretată în principal sub formă de metanefrină și acid 3-metoxi-4-hidroximandelic.

RECEPTORI ADENERGICI

»Receptorii adrenergici

Ahlquist*' a fost primul care a propus existența a două gen- <rj| tipuri de receptori adrenergici (adrenoceptori) în țesuturile mamnuliane. El a desemnat acești receptori adrenergici *cu* ml *0.* Ipoteza sa s-a bazat pe potențele relative diferite ale unei serii de agoniști ai receptorilor adrenergici pe diferite PREPARATE ale mușchilor netezi. La începutul anilor 1970, descoperirea că anumiți agoniști și antagoniști adrenergici prezentau diferite grade de selectivitate pentru receptorii adrenergici prcsinaptici și [x>sLsinaptici a-adrenergici a condus la propunerea ca receptorii postsinaptici să fie denumiți cu *t și ca* receptori presinaptici *ai22* .[lu] Mai târziu, a fost propusă o clasificare funcțională i a receptorilor a în care receptorii a, , au fost desemnați ca cei care au fost excitatori, i »We a; receptorii care se presupune că au mediat rc-inhibitor l Cu toate acestea, evoluțiile ulterioare au relevat faptul că atât receptorii a, cât și ns ar putea fi fie presinaplici, fie post-

sinaptice și fie excitatorii, fie inhibitorii în răspunsurile lor . Astfel, a devenit clar că nici un sistem de clasificare anatomic, nici unul funcțional nu a fost la fel de util în general în clasificarea receptorilor adrenergici ca o clasificare farmacologică bazată pe potența relativă a unei serii de agoniști și antagoniști ai receptorilor.[12] Metodele fanacologice și biologice moleculare

/^■Receptorii adrenergici

În 1967, la aproape 20 de ani după lucrarea de referință a lui Ahlquist care propunea existența receptorilor *a-* și ^-adrenergici. Lands și colab. [23] a sugerat că receptorii ft ar putea fi, de asemenea, subdivizați în tipuri de *fit și fa.* Șaptesprezece ani mai târziu. Arch el al. [a] identificat un al treilea subtip de preceptor în țesutul adipos brun. Ei s-au referit inițial la acesta ca un preceptor atipic, dar mai târziu a devenit desemnat subtipul *Pi* .[13] Aceste subtipuri de receptori adrenergici fa diferă în ceea ce privește ordinea de rang al potenței agoniștilor receptorilor adrenergici NE. epinefrină . și izoproterenol. Receptorii *p* ₍ prezintă potența agonistă de ordinul izoproterenol > epinefrină = NE. în timp ce receptorii *p* ₃ prezintă potența agonistă de ordinul izoproterenol > epinefrină > > NE. Pentru receptorul *P*\ , ordinea potenței agoniste este izoproterenol = NE > epinefrină.

Receptorii *p* sunt localizați în principal în inimă, unde mediază efectele inotrope și cronotrope pozitive ale catecolaminelor. Ele se găsesc și pe celulele juxtaglom erulare ale rinichilor, unde sunt implicate în creșterea secreției de renină. Receptorii fa sunt localizați pe mușchiul neted din tot corpul, unde sunt implicați în relaxarea mușchiului neted, producând efecte precum bronhodilatația și vasodilatația. Se găsesc și în ficat, unde favorizează glicogenoliza. Receptorul *Ps* este localizat pe țesutul adipos maro și este implicat în stimularea lipolizei.

La fel ca receptorii a,-adrenergici, receptorii ^-adrenergici aparțin superfamiliei de receptori membranari a căror structură generală constă din șapte segmente transmembranare «-helicoidale și ale căror mecanisme de transducție a semnalului implică cuplarea la proteinele G. Toți cei trei receptori ^ sunt cuplați la adcnilil ciclază, care catalizează conversia ATP în cAMP. Această cuplare se face prin proteina nucleotidă guanină G ᵥ[:s ' 26] În absența agonistului, guanozin difosfatul (GDP) este legat reversibil de proteina G.. Se crede că interacțiunea agonistului cu receptorul produce o

au arătat că este posibil să se subdivizeze receptorii «, și « ₂ în subtipuri suplimentare. Deși subtipizarea receptorilor adrenergici continuă să evolueze, în prezent, receptorii a și a ₂ au fost împărțiți fiecare în cel puțin trei subtipuri, care au fost desemnate a , ₐ. «in- «io și un ₂ₐ . n; ₙ . « ₂ᵣ . respectiv.[11]"

Baza moleculară prin care activarea receptorilor a-adrenergici produce răspunsurile tisulare adecvate a fost studiată pe larg. Ambele subtipuri de receptor aparțin unei suprafamilii de receptori membranari a căror structură generală constă din șapte segmente o-helical transmembranare și ale căror mecanisme de transducție a semnalului implică cuplarea la proteinele de reglare a nucleotidelor guaninei (proteine G). Ele diferă unul de celălalt, însă, în sistemul de mesager al doilea care este afectat.[16] - [17] Receptorul a,-adrenergic este cuplat la enzima fosfolipaza C printr-o proteină G. G ₑ . Atunci când este stimulată prin activarea receptorului adrenergic ₜ , fosfolipaza C hidrolizează fosfalidilinosilol-4,5-bis-fosfat pentru a da mesagerii secundi inozitol-1,4,5-lri-fosfat |Ins(1,4,5)PJ și I.2-diacilglicrol (DAG). Ins(I.4.5)Pj stimulează eliberarea de Ca [2+] din reticulul sarcoplasmic, în timp ce DAG activează protein kinaza C. o enzimă care fosforilează proteinele. Activarea receptorului poate crește, de asemenea, afluxul de Ca2* extracelular [prin] canale de Ca2* dependente de tensiune ' precum și non-dependente de tensiune . Activarea receptorilor « ₂- adrenergici duce la o reducere a activității catalitice a adenilil ciclazei, care, la rândul său, are ca rezultat o scădere a nivelurilor intracelulare de eiclic-3,5-adenozin monofosfat (cAMP). Inhibarea mediată de receptorul ₂- adrenergic a adenilil ciclazei este reglată de proteina G Q.

«-Receptorii adrenergici ai SNC și în țesuturile periferice afectează o serie de funcții fiziologice importante.[16] În special. „receptorii sunt implicați în controlul sistemului cardiovascular. De exemplu, constricția mușchiului neted vascular este mediată atât de receptorii adrenergici « ᵣ » cât și de receptorii a ₂ postjoncționali , deși receptorul predominant care mediază acest efect este a.'* În inimă, activarea receptorilor a, are ca rezultat un răspuns inotrop selectiv cu o modificare mică sau deloc a ralului cardiac.[1 ' 1] Aceasta este în contrast cu receptorul ^i, care este receptorul postjoncțional predominant în inimă, mediand atât efectele inotrope, cât și efectele cronotrope . În creier, activarea receptorilor postjoncționali a ₂ reduce fluxul simpatic din SNC. care la rândul său determină o scădere a tensiunii arteriale. [2 „Receptorul ₂"] prototip este „receptorul presinaplic găsit la capătul neuronului simpatic."- [11,21] Interacțiunea acestui receptor cu agoniști precum NE și epinefrina are ca rezultat inhibarea eliberării de NE din neuron. Cei ₂ receptori nu numai că joacă un rol în reglarea eliberării de NE, dar reglează și eliberarea altor neurotransmițători, cum ar fi acetilcolina și serotonina. Atât receptorii adrenergici, cât și cei ₂- adrenergici joacă, de asemenea, un rol important în reglarea unui număr de procese metabolice, cum ar fi secreția de insulină și glicogenoliza .[22]

schimbare conformațională a receptorului proteic, care determină o reducere a afinității proteinei G. pentru GDP și o creștere concomitentă a afinității pentru guanozin trifosfat (GTP). „. subunitatea proteinei G., cu GTP legat de aceasta. se disociază de complexul ternar al proteinei receptor-G, se leagă de adcnilil ciclază și activează enzima . GTP-ul legat este apoi supus hidrolizei la GDP. iar receptorul-G. complexul proteic revine la starea bazală.

Funcția intracelulară a AMPc sccond-mcsscngcr pare a fi activarea proteinelor kinazelor, care fosforilează proteinele specifice, modificându-le astfel funcția. Astfel, proteinele fosforilate mediază acțiunile cAMP. care funcționează ca mediator al acțiunii medicamentului sau neurotransmițătorului care a interacționat inițial cu receptorul ^ . [27] Acțiunea AMPc este încheiată de o clasă de enzime cunoscute sub numele de fosfodiesteraze, care catalizează hidroliza AMPc la AMP.

Clonarea genei și ADN-ului complementar (ADNc) pentru receptorul ^-adrenergic de mamifer a făcut posibilă explorarea prin mutații unice punctuale și construirea de receptori himerici a relațiilor structură-funcție ale receptorului. [2] „Prin astfel de studii, s-a propus ca locul de legare a agoniștilor adrenergici să fie în regiunile transmembranare, în timp ce regiunile citoplasmatice.

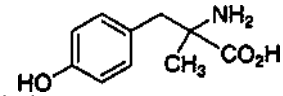
a receptorului interacționează cu proteina G $_{H.}$ În mod specific, restul de acid aspartic 113 din regiunea transmembranară III acționează ca contraion la gruparea amino cationică a agonistului adrenergic, în timp ce două resturi serină, la pozițiile 204 și 207 din regiunea transmembranară V. formează legături de hidrogen cu hidroxilii catecol ai agoniștilor adrenergici. Se crede că grupul *fahsdroxil* al agoniștilor adrenergici formează > legătură de hidrogen cu lanțul lateral al asparaginei 293 în regiunea transmembranară VI. în timp ce reziduul de fenilalanină din poziția 290 din aceeași regiune transmembranară se crede că interacționează cu inelul catecol. Informații precum aceasta vor ajuta, fără îndoială, la proiectarea și sinteza viitoare a agoniștilor și antagoniștilor receptorilor adrenergici îmbunătățiți.

Tehnicile biologice moleculare au demonstrat existența polimorfismului receptorilor adrenergici atât pentru receptorii adrenergici *a- cât și pentru £.* Se postulează că astfel de fisisme polimerice pot fi un factor important în spatele diferențelor individuale în răspunsurile la medicamente care acționează la acești receptori. De asemenea, poate exista o asociere între polimorfismele genelor receptorilor adrenergici și stările de boală. [2 ' 1] Aceasta va fi cu siguranță un domeniu activ de cercetare în viitor, iar rezultatele ar putea avea un impact mare asupra dezvoltării și utilizării terapeutice nu numai a agenților adrenergici actuali, ci și a celor care nu au fost încă dezvoltați.

MEDICAMENTE CARE AFECTEAZĂ NEUROTRANSMISIA ADRENERGICĂ

Dragi care afectează biosinteza catecolaminelor

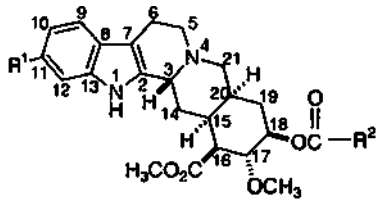
Metirozina. Sunt cunoscuți mulți agenți care afectează biosinteza catecolaminelor, dar doar câțiva sunt utilizați ca agenți terapeutici. Metirozina («-mctyl-p-tirosinc. Exemplu Dcmscrlis® de inhibitor al hiosintezei catcholaminei în uz clinic. [3] » Metirozina diferă structural de tirozină numai prin prezența unei grupări «-metil. Este un inhibitor competitiv al tirozin-hidroxilazei, prima etapă de biolimitare a ratei. Metirozina este UN inhibitor mult mai eficient al epinefrinei și a ducției NE decât agenții care inhibă orice altă enzimă implicată în biosinteza catecolaminei managementul preoperator al feocromociei. Această afecțiune implică tumori cu celule cromafine care produc cantități mari de NE și epinefrină. Toate aceste tumori, care apar în medula suprarenală, sunt adesea benigne, pacienții suferă frecvent episod hipertensiv. Medicamentul este excretat în principal nemodificat în urină. Datorită solubilității sale limitate în apă, cristalul este un potențial efect secundar grav. Sedarea este cel mai «■ mon efect secundar al metirozinei.

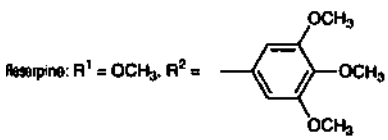


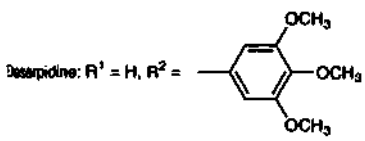
Metirozina

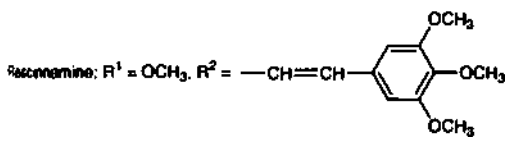
Medicamente care afectează stocarea și eliberarea catecolaminei

rezerpină. **Rezerpina este medicamentul prototip care afectează stocarea veziculelor de NE în neuronii simpatici și neuamurile SNC și a epinefrinei în medula suprarenală. Cu toate acestea, acțiunile sale nu se limitează la NE și epinefrină, deoarece afectează și stocarea serotoninei și dopaminei în neuronii respectivi din creier. Reserpina este un alcaloid indolic obținut din rădăcina *Rauwolfta serpentina,* un arbust cățărător găsit în India. Alți constituenți alcaloizi ai acestei plante care posedă activitate farmacologică similară cu cea a rezerpinei sunt deserpidina și rescinamina. Pinul Reser se leaga extrem de usor cu transportorul monoamina condus de ATP care transporta NE si alte amine biogene din citoplasma in veziculele de depozitare. [1] Această legare duce la o blocare a transportorului. Astfel în neuronii simpatici. NE. care în mod normal este transportat în veziculele de stocare, este în schimb metabolizat de MAO mitocondrial în citoplasmă. În plus, există o pierdere treptată a NE stocată în vezicule, deoarece este utilizată prin eliberarea rezultată din activitatea nervului simpatic. Se crede că veziculele de depozitare devin în cele din urmă disfuncționale. Rezultatul final este o epuizare a NE în neuronul simpatic. Efecte analoge sunt observate în medula suprarenală cu epinefrină și în neuronii serotoninergici.**







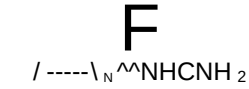


Când reserpina este administrată pe cale orală, efectul maxim este observat după câteva săptămâni. După administrarea ultimei doze, se observă un efect susținut la mai multe încercări. Rezerpina este metabolizată pe scară largă prin hidroliza esterului în poziția 18. Acest lucru conduce la rezerpat de metil şi acid U5-irinietoxibenzoic. Așa cum este tipic pentru mulți tlcaloizi indolici. reserpina este susceptibilă la descompunere prin oxidare ușoară. Atât alcaloidul pur, cât și cel sub formă de pulbere

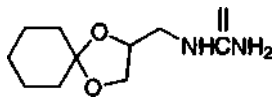
rădăcină întreagă de R. *serpentina* sunt utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale. Sunt disponibile și preparate în care reserpina este combinată cu un diuretic, deoarece diureticele cresc eficacitatea rezerpinei.

Guanetidină și Guanadrel. **Agenții de blocare neuronală sunt medicamente care își produc efectele farmacologice în primul rând prin prevenirea eliberării terminalelor nervoase simpatice frontale NE. Medicamentele de acest tip intră în neuronul adrenergic prin procesul de absorbție-1 și se acumulează în veziculele de stocare neuronale. Acolo, ele stabilizează - membranele veziculelor de stocare neuronale, făcându-le mai puțin receptive la impulsurile nervoase. Capacitatea veziculelor de a fuziona cu membrana neuronală este diminuată, rezultând inhibarea eliberării de NE în fanta sinaptică. Unii dintre acești agenți administrați pe termen lung pot produce, de asemenea, o epuizare a rezervelor de NE în neuronii simpatici.**

Din punct de vedere structural, medicamentele blocante neuronale posedă în mod obișnuit un fragment guanidino |CNHC(= NH)NH;|. care este atașat fie la o grupare aliciclică, fie la o grupare lipofilă aromatică. Aceste caracteristici structurale sunt observate în guanetidină (Ismelin) și guanadrel (Hylorel). care sunt utilizate clinic în tratamentul hipertensiunii arteriale. Prezența grupării ino guanide foarte bazice (pK $_{;}$, > 12) în aceste medicamente înseamnă că pH-ul fiziologic este în esență complet protonat. Astfel, acești agenți nu intră în SNC.



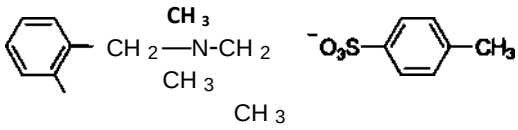
guanetidină



Guanadrel

Deși guanetidina și guanadrelul au practic același mecanism de acțiune asupra neuronilor simpatici, ele diferă prin proprietățile lor farmacocinetice. De exemplu, în timp ce guanetidina este absorbită incomplet după - administrarea orală (3 până la 50%). guanadrelul este bine absorbit, cu o biodisponibilitate de 85%.'■ Acești doi agenți diferă și în ceea ce privește timpul de înjumătățire: guanadrelul are un timp de înjumătățire de aproximativ 5 zile, în timp ce guanadrelul are un timp de înjumătățire de 12 ore. Ambii agenți sunt metabolizați parțial (-50%) de către ficat și ambii sunt utilizați pentru a trata hipertensiunea moderată până la severă, fie singure, fie în combinație cu un alt agent antihipertensiv.

Tosilat de bretiliu. **Un alt agent de blocare neuronal este compusul aromatic cuaternar de amoniu bretiliu tosilat (Bretylol). Acest agent este utilizat ca medicament antiarilhmic. Totuși, nu se crede că acțiunile sale antiarilmice se datorează efectelor de blocare neuronală iL. Acest agent este discutat mai detaliat în capitolul 19.**



Bretyllum Tosylate

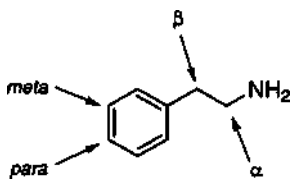
AGENȚI SIMPATHOMIMETIC

Agenții simpatomimetici produc efecte asemănătoare cu cele produse de stimularea sistemului nervos simpatic. Aceştia pot fi clasificați ca agenți care produc efecte printr-un mecanism de acțiune direct, indirect sau mixt. Agenții cu acțiune directă provoacă un răspuns simpatic-mimelic prin interacțiunea directă cu receptorii adrenergici. Agenții cu acțiune indirectă produc efecte în primul rând prin eliberarea nf NE de la terminalele nervoase adrenergice; NE care este eliberat de agentul cu acțiune indirectă activează receptorii lo produc răspunsul. Compușii cu un mecanism mixt de acțiune interacționează direct cu receptorii adrenergici şi provoacă eliberarea de NE. După cum este descris mai jos, mecanismul prin care un agent își produce efectul simpatomimetic este legat intim de structura chimică.

Simpatice cu acțiune directă

RELATII STRUCTURA-ACTIVITATE

Relațiile structură-activitate fnr *a-* şi)3- agonişti ai receptorilor adrenergici au fost revizuite.'■'■' [5] Structura părinte pentru multe dintre medicamentele simpaticmimelice este /J-phcnylethylamine. Modul în care)3-fenilethy!amina este substituită în pozițiile *meta* și *para* ale inelului aromatic și pe pozițiile amino, *a* și *0* ale lanțului lateral elilamină influențează nu numai mecanismul acțiunii simpatomimetice, ci și selectivitatea receptorului medicamentului. În ceea ce privește aminele simpatomimetice cu acțiune directă, activitatea maximă este observată în derivații de)3-fcnylethy lamină care conțin grupări hidroxil în pozițiile *meta* și *para* ale inelului aromatic (un catecol) și o grupare)3-hidroxil cu configurația stereochimică corectă în porțiunea de etilamină a moleculei. Astfel de caracteristici structurale sunt observate în proto -compușii tipici cu acțiune directă NE. epinefrină și isn-protcrcnol.



P-feniletilamină

Un factor critic în interacțiunea agoniştilor adrenergici cu receptorii lor este stereoselectivitatea. Simpatomimeticele cu acțiune directă care prezintă chiralitate în virtutea prezenței unei grupări)3-hidroxil (feniletanolamine) prezintă invariabil o stereoselectivitate ridicată în producerea efectelor lor agoniste : adică. o formă enanlinmcrică nf medicamentul are mai mare

afinitate pentru receptor decât are celălalt fnrm. Acest lucru este valabil atât pentru agoniştii *a- cât şi pentru preceptori.* Pentru epinefrină, NE și compunnd aferente. cu atât mai mult enantiomer are configurația *(R)* . Acest enantiomer este de obicei de câteva ori Kill mai puternic decât enantiomerul cu configurația *(S)* . Se pare că pentru toți agoniştii cu acțiune directă ^-fenil-etilaminc-dcrivcd care sunt similari structural hi NE. enantiomerul mai puternic este capabil să asume o informație care are ca rezultat aranjarea în spațiu a grupării Ik catecol, grupării amino și grupării)3-hidrnxil într-o manieră asemănătoare cu cea a (-)-(fll-NE. Această explicație a stereoselectivității se bazează pe presupusa interacțiune a acestor trei receptori critici şi leagă arii complete de receptori cu trei zone farmacoforice cunoscute. ipoteza Easson-Stedman [17,16] Această interacțiune în trei puncte este susținută de studii recente de mutageneză direcționată pe situs [2K] nn receptorul adrenergic și este ilustrată în Figura 16-4.

Prezența grupării aminn în feniletilamine este importantă pentru activitatea agonistă directă. Gruparea amino trebuie separată de inelul aromatic cu doi atomi de carbon pentru o activitate optimă. Atât aminele primare, cât şi cele secundare se regăsesc printre agoniştii puternici cu acţiune directă, dar aminele terţiare sau cuaternare tind să fie agnişti directi slabi. Natura Tk a substituentului amino afectează dramatic selectivitatea roceptnr nfthccnmpound. În general, pe măsură ce substituentul de azot bulkol crește, activitatea agonistului receptorului «- scade și activitatea)3-receplnr crește. Astfel NE. care este un agonist eficient /3,-receptnr, este de asemenea un puternic «agonist, în timp ce epinefrina este un agonist puternic la *a, fa.* şi fa receptori. Isoproterennl. cu toate acestea, este un puternic agnist fa- şi ft-meplii, dar are o afinitate redusă pentru *un* receptor. Natura substituentului poate afecta, de asemenea, selectivitatea receptorilor fa și ^. În mai multe cazuri, s-a demonstrat că un A/-ren-butil

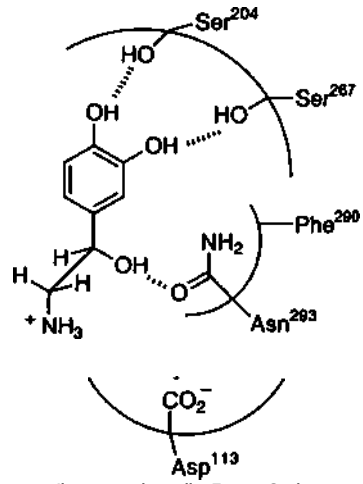
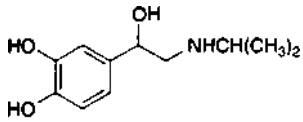


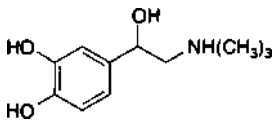
Figura 16-4 ■ Ilustrarea ipotecii Easson-Stedman; reprezentând interacțiunea a trei pharmacophtr critice: grupuri de norepinefrină cu bindt-ul complementar; zone ale receptorului adrenergic, așa cum sugerează studiile de mutageneză direcționată.

grupul sporește ^selectivitatea. De exemplu. A'-rerr-hutilnor-cpinefrina (Colterol) este un agonist de 9 tu IO ori mai puternic la receptorii *p traheali decât la receptorii pi cardiaci* . Substituenții mari de pe gruparea amino protejează, de asemenea, frontul grupării amino suferind dezaminare oxidativă cu MAO.



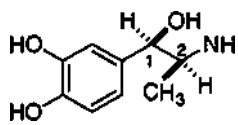
Isoproterenol

prezintă selectivitate față de receptorul p>. Ca și în cazul resorcinolului modificat, acest tip de substituție dă agenți care nu sunt metabolizați de



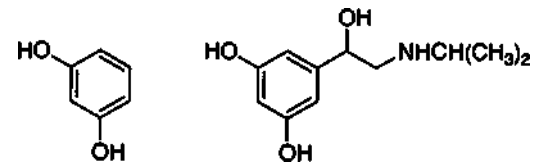
N-tert-butilnorepinefrină (Colterol)

Substituția cu metil sau etil pe carbonul a al lanțului lateral etitoitK reduce activitatea directă a agonistului receptorului atât la a și la preceptori. Important, oricum. o grupare a-alchil mărește durata de acțiune a agunistului de feniletilamină făcând compusul rezistent la dezaminarea metabolică de către MAO. Astfel de compuși prezintă adesea o eficacitate orală sporită și o activitate SNC mai mare decât omologii lor care nu conțin o grupare cr-alchil. «-Substituția afectează, de asemenea, în mod semnificativ selectivitatea receptorilor. În utilizarea Preceptorilor, de exemplu, substituția cu «-metil sau etil are ca rezultat compuși cu selectivitate față de receptorul Pa, în timp ce în cazul receptorilor, substituția cu a-metil dă compuși cu selectivitate față de «. recep tor. Un alt efect al «-substituției este introducerea unui centru chiral, care are efecte pronunțate asupra activității blănii cerințelor stereochimice. De exemplu, cu «- wlhylnorepinephrine. este izomerul *eritro (IH.2S)* care posedă activitate semnificativă la nivelul *receptorilor* .



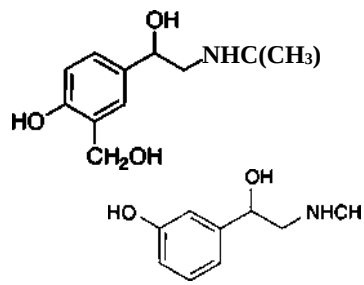
(1R,2S)-a-metilnorepinefrină

Deși muierea catecolului este o structură structurală impură în ceea ce privește producerea de compuși cu activitate agoilică maximă a receptorilor adrenergici, ea poate fi înlocuită cu alți moictici fenil substituiți pentru a furniza agoniști adrenergici selectivi. În special, această abordare a fost utilizată în proiectarea agoniștilor p.-reeptur selectivi. De exemplu, înlocuirea funcției catecol a izoproterenolului cu structura Atresoreinul dă medicamentul metapruterenol. care i« un agonist p^-reccptor selectiv. Mai mult, deoarece inelul de resorcinol nu este un substrat pentru COMT, agoniștii *p* care conțin această structură inelă tind să aibă caracteristici de absorbție mai bune și o durată mai lungă de acțiune decât omologii lor care conțin cate-hul. Într-o altă abordare, înlocuirea mem-hidroxilului structurii catecolului cu un grup hidroximetil dă agenți, cum ar fi albuterolul, care



COMT și, astfel, prezintă o bidisponibilitate urală îmbunătățită.

Resorcinal Metaproterenol

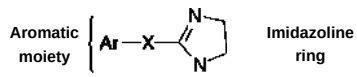


Fenilefrină

Albuterol

Modificarea inelului catecol poate aduce, de asemenea, selectivitate la *receptori* , deoarece se pare că fragmentul catecol este mai important pentru activitatea agonistă la „. receptori decât la a, receptori. De exemplu, gruparea ufthep-hidroxil îndepărtată din epinefrină dă fenilefrină, care, spre deosebire de epinefrină, este selectivă pentru receptorul «i-adrenergic .

Pe lângă clasa |3-feniletilamină a agoniștilor receptorilor adrenergici, există o a doua clasă chimică de compuși . imidazolinele, care dau naștere la aguniștii receptorilor «-adrenergici. Aceste imidazoline pot fi neselective. sau pot fi selective de fur cither receptorii «r sau «..-adrenergici . Din punct de vedere structural, imidazolinele din partea de must au nucleul heterociclic de imidazulină legat de un fragment aromatic substituit printr-un anumit tip de unitate de legătură (Fig. 16-5). [M] Deși modificarea inelului de imidazulină are ca rezultat, în general, compuși cu activitate agonistă semnificativ redusă, există exemple de așa-numite linii imidazo cu ciclu deschis care sunt foarte active. Unitatea de legătură optimă (X) este de obicei un singur grup de amino sau metilen. Natura fragmentului aromatic, precum și modul în care este înlocuită, este destul de bună



Unitate de legătură

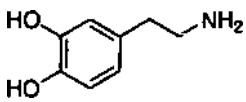
Figura 16-5 ■ Caracteristicile structurale generale ale agoniștilor receptorilor »-adrenergici imidazoline.

flexibil. Totuși, activitatea agonistă este îmbunătățită atunci când inelul aromatic este substituit cu substituenți halogen cum ar fi Cl sau grupări alchil mici precum metil, în special atunci când sunt plasați în cele două poziții *orto* . Deoarece relațiile structură- activitate ale imidazolinelor sunt destul de diferite de cele ale /3-feniletilaminelor. s-a postulat că imidazolinele interacționează cu receptorii «-adrenergici în mod diferit față de modul în care o fac /3-fenilctilaminele, în special în ceea ce privește fragmentul aromatic. [7]

CATECOLAMINE ENDOGENE

Cele trei catecolamine care apar în mod natural dopamina, NE și epinefrina sunt utilizate ca agenți terapeutici.

Dopamina. Dopamina este utilizată în tratamentul șocului. Este ineficient pe cale orală, în mare parte pentru că este un substrat atât pentru MAO, cât și pentru COMT. Astfel, se utilizează intravenos. Spre deosebire de catecolaminele NE și epinefrina, dopamina crește fluxul sanguin către rinichi în doze care nu au efect cronotrop asupra inimii sau care nu provoacă creșterea tensiunii arteriale. Fluxul sanguin crescut către rinichi mărește rata de filtrare glomerulară, excreția de Na și. la rândul său, debitul urinar. Dilatarea vaselor de sânge renale produse de dopamină este rezultatul acțiunii sale agoniste asupra receptorului D|-dopaminc.



Dopamina

În doze puțin mai mari decât cele necesare pentru a crește fluxul sanguin renal, dopamina stimulează receptorii fa ai inimii pentru a crește debitul cardiac. Unele dintre efectele dopaminei asupra inimii se datorează și eliberării de NE. Perfuzia cu o viteză mai mare de 10/zg/kg pe minut are ca rezultat stimularea receptorilor *a,* ceea ce duce la vasoconstricție și o - creștere a tensiunii arteriale.

Noradrenalina (NE). NE (Levophed) este utilizat pentru menținerea tensiunii arteriale în stările hipotensive acute rezultate din traumatisme chirurgicale sau nechirurgicale, depresie vasomotorie centrală . și hemoragie. La fel ca celelalte mine endogene de catechola. este un substrat atât pentru MAO, cât și pentru COMT și, prin urmare, nu este eficient pe calea de administrare orală. Se administrează prin injecție intravenoasă.

Epinefrină. Epinefrina (adrenalina) este utilizată într-un număr de situații datorită efectelor sale stimulatoare puternice asupra receptorilor adrenergici *a- și /3-adrenergici.* Ca și celelalte catecolamine, epinefrina este sensibilă la lumină și se oxidează ușor la expunerea la aer, datorită sistemului inelar catecol. Dezvoltarea unei culori roz spre maro indică degradarea oxidativă. Pentru a minimiza oxidarea, soluțiile medicamentului sunt stabilizate prin adăugarea de agenți reducători, cum ar fi bisulfitul de sodiu. Ca amină liberă, este utilizată în soluție apoasă pentru inhalare. Ca și alte amine, formează săruri cu acizi; de exemplu, cele utilizate acum includ hidrocloridul și bitartratc. Epinefrina este distrusă ușor în soluții alcaline și de metale (cg. Cu, Fe, Zn), slab

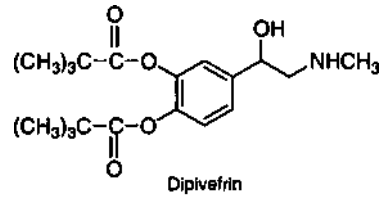
agenți oxidanți și oxigen din aer. Il nu este eficient pe cale orală din cauza absorbției slabe și a metabolizării rapide de către MAO și COMT.

Deși perfuzia intravenoasă de epinefrină are efecte pronunțate asupra sistemului cardiovascular, utilizarea sa în tratamentul blocului cardiac sau colapsului circulator este limitată din cauza tendinței sale de a induce aritmii cardiace. Crește presiunea sistolică prin creșterea debitului cardiac și scade presiunea diastolică determinând o scădere generală a rezistenței periferice; rezultatul net este o mică modificare a presiunii medii.

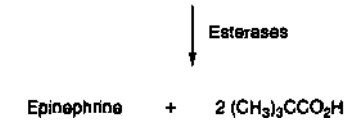
Epineplirina este valoroasă ca un constrictor în hemoragie sau congestie nazală. De asemenea, este folosit pentru a spori activii; de anestezice locale. Utilizarea sa în aceste două situații lasă avantaje de efectele stimulatoare puternice ale medicamentului asupra receptorilor . Capacitatea epinefrinei de a stimula receptorul fa- a condus la utilizarea sa prin injectare și prin inhalare pentru a relaxa mușchiul neted bronșic în astm și în reacțiile anafilactice . Câteva preparate fără prescripție medicală (de exemplu, Primetene, Bronkaid) utilizate pentru tratarea astmului bronșic folosesc epinefrină.

Epinefrina este utilizată în tratamentul glaucomei cu unghi deschis , unde se pare că reduce presiunea intraoculară prin creșterea ratei de ieșire a umorii apoase din camera anterioară a ochiului. Iritația des întâlnită la instilarea de epinefrină în ochi a dus la dezvoltarea altor preparate ale medicamentului care potențial nu sunt la fel de iritante. Un astfel de exemplu este dipivefrin

Dipivefrin. Dipivefrina (dipivalyl epinephrine. Propină) este un promedicament al epinefrinei care se formează prin esterificarea grupărilor hidroxil catecol ale epinefrinei cu acid pivalic. Dipivefrina este mult mai lipofilă decât epinefrina . și obține o penetrare mult mai bună a erei atunci când este administrat local ca soluție apoasă pentru tratamentul glaucomului primar cu unghi deschis. Este convertit«! epinefrina prin esterazele din cornee și camera anterioară Dipivefrin oferă avantajul de a fi mai puțin iritant pentru ochi decât epinefrina și datorită transportului său mai eficient în ochi. poate fi folosit în concentrații mai mici decât epinefrina.



Dipivefrin



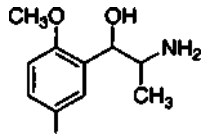
AGONISTI DE RECEPTOR O-ADRENERGIC

Fenilefrină. Fenilefrina (structura Neo-Synephrire prezentată mai sus la „Structură-Activitate Relativ nave") este agonistul prototip selectiv cu acțiune directă <xi [reccpo-] . Este un vasoconstrictor puternic, dar este mai puțin puternic.

epinefrină și norepinefrină (NE). Este activ atunci când este administrat oral. iar durata sa de acțiune este de aproximativ dublul celei a epinefrinei . Il este metabolizat de MAO. dar, deoarece îi lipsește fragmentul catecol, nu este metabolizat de COMT. Este relativ netoxic și produce puțină stimulare a SNC. Când este aplicat pe membranele mucoase, reduce congestia și ușurarea prin constrângerea vaselor de sânge ale membranelor. Astfel, una dintre principalele sale utilizări este în ameliorarea congestiei nazale. În ochi. este utilizat pentru dilatarea pupilei și pentru tratarea glaucomului cu unghi deschis. De asemenea, este utilizat în rahianestezie, pentru a prelungi anestezia și pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale în timpul procedurii. O altă utilizare este în tratamentul hipotensiunii severe care rezultă fie din șoc, fie din administrarea de medicamente.

Metoxamină. Un alt agonist selectiv *al* receptorului cu acțiune directă utilizat terapeutic este metoxamina (Vasoxil). Acest medicament este un

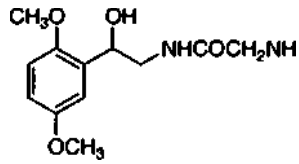
vasoconstrictor care nu are acțiune stimulatoare asupra inimii. De fapt, ajută la încetinirea ritmului ventricular datorită activării reflexului sinusului carotidian. Este mai puțin puternic decât fenilefrina ca vasoconstrictor. Methox amina este utilizată în principal în timpul intervențiilor chirurgicale pentru a menține o tensiune arterială adecvată, în special în combinație cu anestezia rahidiană. Nu stimulează SNC.



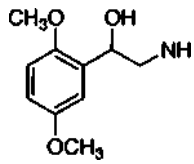
OCH 3

Metoxamină

Midodrine. Midodrinc (ProAmatine) reprezintă an- | alt exemplu de derivat de dimetoxi-/?-feniletilamină care este utilizat terapeutic pentru orașele sale de sprijin vasoconstrictoare. Mai exact, este utilizat în tratamentul hipotensiunii arteriale onhmtniice simptomatice. Midodrina este promedicamentul A-glicil al agonistului selectiv al receptorului a, desglimidodrine. Eliminarea -fragmentului A-glicil din midodrin are loc cu ușurință în ficat, precum și în întregul corp, probabil de către amidaze.

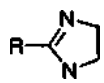


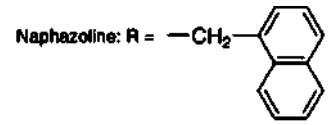
Midodrine

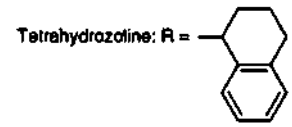


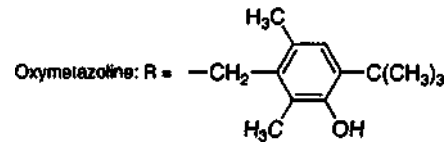
Desglimidodrină

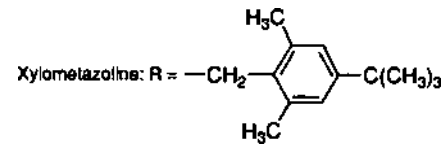
Nafazolină, tetrahidrozolină, xilometazolină și oximetazolină. Linia nafazo 2-aralchilimidazoline (Privină). tetrahidrozolină (Tyzine. Vișine), xilometa -zolină (Otrivin). şi oximetazolină (Afrin) arc agoniști atât la receptorii «|- cât şi a,-adrenergici. Acești agenți sunt utilizați pentru efectele lor vasoconstrictoare ca decongestionante nazale și oftalmice. Au acces limitat la SNC. deoarece ele există în esență într-o formă ionizată de pH fiziologic din cauza naturii foarte bazice a inelului de imidazolină (pK, 9 până la 10).



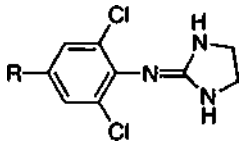








Clonidina. Clonidina (Catapres) este un exemplu de derivat (fenilimino)imidazolidină care posedă selectivitate pentru receptorul «^-adrenergic. Raportul «l:«2 este de 300:1. În anumite condiții, cum ar fi perfuzia intravenoasă . clonidina poate prezenta pentru scurt timp activitate vasoconstrictivă ca urmare a stimulării receptorilor adrenergici periferici . Cu toate acestea, acest efect hipertensiv, dacă apare, este urmat de un efect hipotensiv de durată mult mai lungă, ca urmare a capacității clonidinei de a intra în SNC și de a stimula receptorii *a,* localizați în regiuni ale creierului, cum ar fi nucleul tractus solitarius. Stimularea acestor „ 3 receptori duce la o scădere a fluxului simpatic din SNC. care în general duce la scăderea rezistenței vasculare periferice și a tensiunii arteriale.'"" ,s Bradicardia este, de asemenea, produsă de clonidină ca urmare a facilitării induse la nivel central a nervului vag și a stimulării receptorilor adrenergici prejuncționali cardiaci.' [1] ' Aceste acțiuni farmacologice au făcut clonidina destul de utilă în tratamentul hipertensiunii arteriale.



Clonidină: R = H

4-Hidroxiclonidină: R = OH

Apraclonidină: R = NH_2

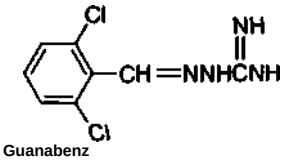
Capacitatea clonidinei şi a analogilor săi de a exercita un efect antihipertensiv depinde de capacitatea acestor compuşi nu numai de a interacţiona cu receptorul ca şi de a obţine intrarea în SNC. De exemplu, în cazul cloni- dinc. bazicitatea grupării guanidinei (de obicei pK $_a$ 13,6) este scăzută la 8,0 (pK., a clonidinei) datorită ataşării sale directe la inelul diclorofcnil. Astfel, la pH fiziologic. clonidina va exista într-o măsură semnificativă în forma neionizată necesară pentru trecerea în SNC.

Substituţiile pe inelul aromatic afectează, de asemenea, capacitatea clonidinei şi a analogilor săi de a obţine intrarea în SNC pentru a produce un efect antihipertensiv. Deşi diferite substituţii de halogen şi alchil pot fi plasate la cele două poziţii *orto* ale nucleului (fenilimino)imidazolidinei fără a afecta afinitatea derivaţilor faţă de receptorii *a,* astfel de substituţii au un efect marcat asupra lipofilităţii compusului. Substituenţii halogeni precum clorul par să ofere caracteristicile optime în acest sens. [41] ' Acest fenomen distributiv este văzut cu unul dintre metaboliţii clonidinei. 4-hidroxiclonidinc. Acest compus are afinitate bună pentru *2* $_{receptori}$, dar deoarece este prea polar pentru a intra în SNC. nu este un agent antihipertensiv eficient.

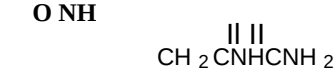
Pe lângă legarea de receptorul adrenergic *a* $_2$, clonidinc. precum şi alte imidazoline, prezintă o afinitate mare pentru ceea ce a fost numit receptorul „imidazolinei". [41] ■ [42] Unele studii au implicat un rol al receptorilor de imidazolină în efectele antihipertensive ale clonidinei. [4] „ [44] Cu toate acestea, alte studii care implică atât muta geneza direcţionată pe situs a subtipului de receptor ojA-adrenergic, cât şi şoareci knockout modificaţi genetic, cu deficienţă în subtipurile <» $_{:B}$ - sau cr $_{:A}$ ⁻ ad ^{r} energice oferă dovezi că răspunsul hipotensiv al receptorilor primari de tip clornic implică „.-receptor. aA-subtipul receptorului adrenergic. [45] - [46]

Guanabenz şi Guanfacine. **Doi analogi ai cloni dine, guanabenz (Wytensin) şi guanfacină (Tenex). sunt utilizate şi ca medicamente antihipertensive. Mecanismul lor de acţiune este acelaşi cu cel al clonidinei. Din punct de vedere structural, aceşti doi compuşi pot fi consideraţi „imidazolidine cu ciclu deschis". În aceşti compuşi, fragmentul 2,6-diclorfenil găsit în clonidină este conectat la o grupare guanidino printr-o punte cu doi atomi. În cazul guanabenzului. această punte este o grupare -CH = N-, în timp ce pentru guanfacină este un fragment —CH_2CO—. Pentru ambii compuşi, conjugarea fragmentului guanidino cu fragmentul de punte ajută la scăderea pK„ a acestui grup în mod normal foarte bazic, astfel încât la pH fiziologic o parte semnificativă din fiecare medicament să existe în forma sa neionizată Diferenţele dintre clonidină şi cei doi analogi ai săi se văd în valorile timpului de înjumătăţire prin eliminare şi în metabolismul lor de excreţie urinară.**

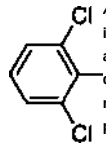
timpul de înjumătăţire al clonidinei variază între 20 şi 25 de ore, în timp ce cel al guanfacinei este de aproximativ 17 ore. Guanabenz are durata maximă de acţiune a acestor trei agenţi, cu un timp de înjumătăţire de aproximativ 6 ore. Clonidina şi guanfacina sunt excretate nemodificat în urină în proporţie de 60 şi 50%. respectiv . Foarte puţin din guanabenz este excretat nemodificat în urină.



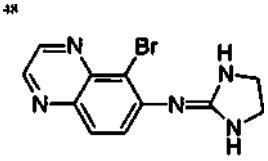
Guanabenz



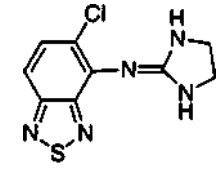
Guanfacine



Apraclonidină şi Brimonidină. **În plus io r. utilizarea terapeutică ca agent antihipertensiv, clonidina hi- s-a dovedit a oferi efecte benefice într-un număr de (fc; situaţii. [47] Acestea includ profilaxia migrenei, glaucom, sindromul de sevraj la opiacee şi anestezie. Acest lucru a determinat dezvoltarea de analogi ai clonidinei pentru unele dintre exemplele de mai sus ar fieraclodină). şi brimonidină (Alphas Ambii sunt agonişti selectivi ai receptorilor cu raporturi «1:«2-■' 30:1 şi respectiv 1.000:1. Ambii scad presiunea inlmilr prin scăderea producţiei de umoare apoasă şi prin creşterea fluxului de umoare apoasă. Apraclonidina este utilizată în special în timpul creşterii presiunii intraculare cu laser. În plus, brimonidina este aprobată (oriKu tratarea glaucomului) Un alt exemplu este tizanidina l/J naflex, care se găseşte în tratamentul spasticităţii asociate cu scleroza multiplă sau leziuni ale măduvei spinării.**

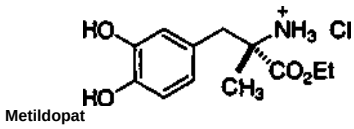


Brimonidine



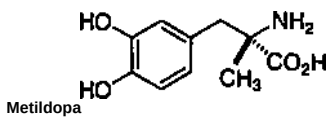
Tizanidine

Metildopa. **Un derivat de fcnyletilaminc care prezintă selectivitate față de *a.* receptorul este a-metilnorepinefrina (Fig. 16-6). După cum s-a discutat mai sus sub „ Relații structură-activitate." prezența unei grupări a-mctyl în configurația corectă pe nucleul fcnilelilamină dă compuși cu potență crescută *ca* receptori *și* potență scăzută la receptorii *a* ₜ. (La-metil-3,4-dihi-druxifenilalanina. Aldomet, deoarece inetildopa este un analog structurat de t-dopa, este tratată ca un substrat alternativ de enzima L-aromalic aminoacid decarboxil) . /(-hidroxilază pentru a da diastereoizomerul *a-* metilnorepinefrinului. care posedă configurația *(R)* al carbonului cu grupa /(-hidroxil și configurația (.S') la carbonul cu substituentul o-melil (Fig. 16-6). Se postulează că a-melilnorcpincfrina acționează la fel ca și receptorul *a- melilnorcpincfrină în* clonină.**



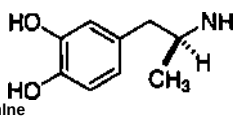
Metildopat

Esterazele



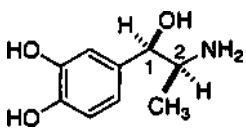
Metildopa

Aminoacid L-aromatic decarboxilază



a-Metildopamlne

Dopamină ß-hidroxilaza



(1R,2S)-a-metilnorepinefrină

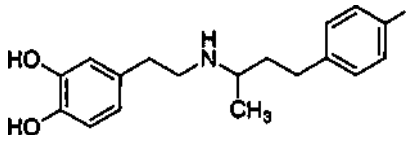
figura 16-6 ■ Conversia metabolică a metildopatului și •«hildopa în o-metilnorepinefrmă.

pentru a reduce fluxul simpatic și a scădea tensiunea arterială? [11] Deoarece melildopa servește ca un substrat alternativ la decarboxilaza aminoacidului L-aromatic, ea scade în cele din urmă concentrația de dopamină. NE. epinefrină și serotonina în SNC și periferie.

Mcthyldopa este utilizată numai prin administrare orală, deoarece caracterul său zwitterionic îi limitează solubilitatea. Absorbția poate varia de la 8 la 62% și pare să implice un transportor de aminoacizi. Absorbția este afectată de alimente, iar aproximativ 40% din cea absorbită este transformată în metildopa-O-sulfale de către celulele intestinale ale mucoasei. Intrarea în SNC pare să implice, de asemenea, un proces activ de transport. Esterul clorhidric de sare a mctyldopa. metildopat (esterul Aldomet), a fost dezvoltat ca un derivat foarte solubil în apă care ar putea fi utilizat pentru a face preparate parenterale. Metildopatul este transformat în metildopa în organism prin acțiunea esterazelor (Fig. 16-6).

DUAL a- ȘI ^AGONISTI RECEPTORILOR ADRENEGICI

Dobutamina. **Există simpatomimetice sintetice cu acțiune directă a căror utilizare terapeutică se bazează pe capacitatea lor de a acționa atât asupra receptorilor *adrenergici* , cât și asupra receptorilor /(-adrenergici. Un exemplu este dobutamina (Dobulrex). Structural, dobutamina poate fi privită ca un analog al dopaminei în care un substituent l-(mctil)-hidroxi a fost plasat pe 3-(4propil)-hidroxi amino (4-propil). Această substituție dă un compus care posedă un atom de carbon asimetric. Astfel, dobutamina există ca o pereche de enantiomeri, cu *fiecare enantiomer* care are o [farmacologie] distinctă (-) enantiomerul este totuși un puternic activ la nivelul receptorilor dobutamina nu acționează ca un agonist al receptorilor dopaminergici care mediază vasodilatația renală.**



Dobutamina

In vivo, dobutamina racemică crește activitatea inotropă a inimii într-o măsură mult mai mare decât crește activitatea cronotropă. Acest profil farmacologic a condus la utilizarea lui în tratarea insuficienței cardiace congestive. Deoarece receptorii *Pt* sunt implicați pozitiv atât în efectele inotrope cât și cronotropice ale inimii, efectul inotrop selectiv observat cu dobutamina nu se poate datora pur și simplu activității sale la receptorii *Pt* . Mai degrabă, acest efect este rezultatul unei combinații dintre efectul inotrop al (+)-dohutaminei asupra receptorilor *p* ₜ și cel al (-)-dobulaminei mediat prin receptori. [50] Astfel, acesta este un caz în care un amestec racemic oferă un efect farmacologic și terapeutic mai dezirabil decât ar fi înantiomerul singur.

Dobutamina se administrează prin perfuzie intravenoasă, deoarece nu este eficientă pe cale orală. Soluțiile de trage pot prezenta o culoare ușor roz ca urmare a oxidării funcției catecolului. Are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 2 minute. Este metabolizat de COMT și conjugare, dar nu de MAO.

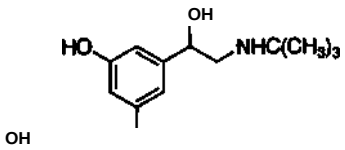
^-AGONISTI RECEPTORI ADRENEGICI

izoproterenol. Izoproterenolul (structura Isuprel. prezentată mai sus sub „Relații structură-activitate") este agonistul pro totipic al receptorului ^-adrenergic. Din cauza substituției izopropil pe atomul de azot, practic nu are niciun efect asupra *receptorilor* . Cu toate acestea, acționează atât asupra receptorilor *Pi* , cât și asupra receptorilor *Pi* . Astfel, poate produce o creștere a receptorilor cardiaci și stimularea receptorilor *Pibron prin stimularea* receptorilor cardiaci și stimularea stimulării *cardiace* . Tractul respirator. *erenol* pe inimă este uneori folosit în tratamentul blocului cardiac.

După administrarea orală, absorbția izoproterenolului este destul de neregulată și nesigură. Medicamentul are o durată de acțiune de la 1 la 3 ore după inhalare. Principalul motiv pentru caracteristicile sale slabe de absorbție și durata relativ scurtă de acțiune este transformarea sa metabolică ușoară prin conjugarea cu sulfat și glucuronidă a hidroxililor inelului și metilarea prin COMT. Spre deosebire de epinefrină și NE. izo - proterenolul nu pare să sufere dezaminare oxidativă de către MAO. Deoarece este un catecol, este sensibil la lumină și aer. Soluțiile apoase devin roz la repaus.

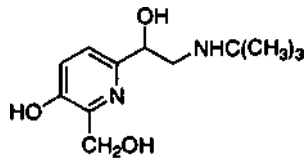
Problemele de lipsă de selectivitate a receptorului ^^ şi de inactivare metabolică rapidă asociate cu izoproterenol au fost depăşite cel puțin parțial prin proiectarea şi dezvoltarea unui număr de agonişti selectivi ai receptorului /3,-adrenergic. Acești agenți relaxează mușchii netezi ai bronhiilor, uterului și aportul vascular al mușchilor scheletici. Ei își găsesc utilizarea principală ca bronhodilatatoare în tratamentul astmului bronșic acut și cronic și al altor boli pulmonare obstructive.

Metaproterenol şi terbutalină. După cum sa subliniat în discuția despre relațiile structură-activitate, modificarea porțiunii de catecol a unui agonist *p a* dus la dezvoltarea agoniştilor selectivi ai receptorilor ^. De exemplu, metaproterenolul (Alupent, structura prezentată mai sus la „Relații structură-activitate") și terbutalina (Brica nyl. Brethine) sunt derivați de resorcinol care sunt & selectivi. Metaproterenolul este mai puțin selectiv pentru *Pi* decât terbutalina sau albuterolul. Deși acești agenți au o afinitate mai mică pentru receptorii *Pi* decât izoproterenolul, ei sunt mult mai eficienți atunci când sunt administrați pe cale orală și au o durată mai lungă de acțiune. Acest lucru se datorează faptului că nu sunt metabolizați de către COMT sau MAO. În schimb, metabolismul lor implică în primul rând conjugarea glucuronidelor. Deși atât metaprotcrcnolul cât și terbutalina prezintă o selectivitate semnificativă a receptorilor /k . efectele cardiovasculare comune asociate cu alți agenți adrenergici pot fi observate și la aceste medicamente atunci când se utilizează doze mari.

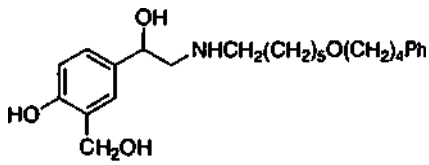


terbutalină

Albuterol, Pirbuterol şi Salmeterol. Albuterolul (Provcntil, Ventolin, structura prezentată mai sus sub „Relații Stmt-lure-Activity"), pirbuterolul (Maxair), și salmeterolul (Scrcvent) sunt exemple de ag onişti selectivi ai receptorilor ^ a căror selectivitate rezultă din înlocuirea grupării meta-hidroxil a inelului catecol cu o grupă hidroximetilică. Pirbuterolul este strâns legat din punct de vedere structural de albuterol; singura diferență dintre cele două este că pirbutcrol conține un inel piridinic în loc de un inel benzenic. În cazul metaproterenolului și terbutalinei, aceste rezistențe nu sunt metabolizate nici de COMT, nici de MAO. În schimb, ele sunt conjugate cu sulfat. Prin urmare, sunt activi pe cale orală și prezintă o durată de acțiune mai lungă decât izoproterenolul. Durata de acțiune a terbutalinei, alhuterolului. iar pirbut erol este în intervalul de la 3 la 6 ore-



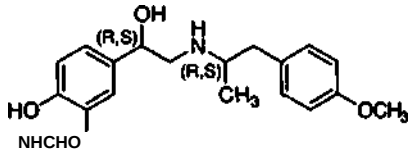
Pirbuterol



Salmeterol

Salmcterolul este un agonist parțial la receptorii *pi* și are o potență similară cu cea a izoproterenolului. Are o acțiune foarte lungă (12 ore), un efect atribuit substituentului fenilalchil lipofil asupra atomului de azot, despre care se crede că interacționează cu un loc din afara cabanei adiacent locului activ. Agentul Tbi- se asociază cu receptorul *Pi* lent și se disociază de receptor într-un ritm și mai lent. [51]

Formoterol şi Levalbuterol. Un alt agonist / 32- receplor cu acțiune prelungită este Formoterol (Foradil). Are o durată lungă de acțiune, care este comparabilă cu cea a salmeterolului. s-a sugerat că rezultă din asocierea sa cu stratul dublu lipidic brane mcm. [52] Formoterolul are o acțiune cu debut mult mai rapid decât salmeterolul. Ambele acestea cu acțiune prelungită sunt utilizate prin inhalare și sunt recomandate pentru tratamentul de întreținere al astmului, de obicei împreună cu corticosteroizii inhalatori.

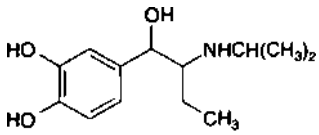


Formoterol

Toți agoniștii receptorului ^ de mai sus posedă cel puțin centru chiral otic și sunt utilizați ca amestecuri racemice. Formotadă

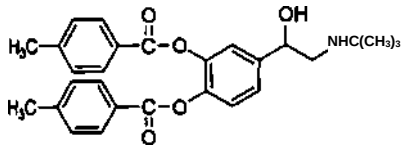
posedă doi centri chirali și este utilizat ca amestec racemic al enantiomerilor *(RR)* și *(SS) . După cum s-a menționat mai sus, izomerul (R)* al feniletanolaminelor este cel care posedă activitatea farmacologică. Au fost ridicate îngrijorări cu privire la utilizarea unor astfel de amestecuri racemice, cu credința că izomerul inactiv *(S)* poate fi responsabil pentru unele dintre efectele adverse observate cu acești agenți. Levalbuterol (Xo-pcncx). izomerul *(R)* al albuterolului racemic, reprezintă prima încercare de a aborda această problemă.

izoetarina. Un alt dnig simpatomimetic care găsește utilizare ca bronhodilatator este a-etil catecolamina, izoeta rină. Acest agent este mai slab decât izoproterenolul la stimularea receptorilor fa. În plus, selectivitatea sa /3j nu este la fel de mare ca cea observată cu medicamente precum terbutalina sau albuterolul. Din cauza prezenței grupării a-etil, izoetarina nu este tabolizată de MAO. Deoarece conține sistemul de inele catecol, este metabolizat destul de eficient de COMT. De asemenea, este O-sulfalat destul de eficient. Izoetarina are o durată de acțiune similară cu cea a izoproterenolului.



Isoetharine

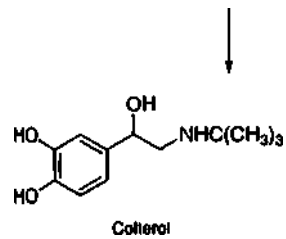
Bitolterol. Bitolterolul (Tornalate) este un promedicament al agonistului adrenergic *ß.*- stleclive eollerol. analogul W-tm-bulil al NE. Prezența celor doi esteri ai acidului p-toluic în bitolterol îl face considerabil mai lipofil decât colrolul. Bitolterolul se administrează prin inhalare pentru astmul bronșic și bronhospasmul reversibil. Este hidrolizată de esterazele din plămân și din alte țesuturi pentru a produce agentul activ, colterol. Bitolterolul are o durată de acțiune mai mare decât izoproterenolul (5 până la 8 ore) și este metabolizat, după hidroliza esterilor, prin COMT și conjugare.



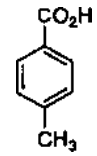
Ritodrină. Ritodrina (Yutopar) este un agonist selectiv al receptorilor ^ utilizat pentru a controla travaliul prematur și pentru a inversa

suferinta fetala cauzata de activitatea excesiva a uterului. Efectele sale

Bitolterol

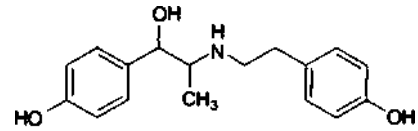


Colterol



p-Tolulc Acid

inhibitoare uterine sunt mai susținute decât efectele sale asupra sistemului cardiovascular, care sunt minime în comparație cu cele cauzate de agoniștii *f) nonsclective* . Efectele cardiovasculare asociate de obicei cu administrarea acestuia sunt tahicardie ușoară și scăderea ușoară a presiunii diastolice. De obicei, se administrează inițial prin perfuzie intravenoasă pentru a opri travaliul prematur. Ulterior, acesta poate fi dat oral.



Ritodrine

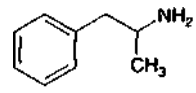
/Jj-Agoniști ai receptorilor adrenergici. Au fost dezvoltaţi agoniști selectivi cu acțiune directă pentru receptorul /^-adrenergic . dar nu au fost aprobate pentru uz terapeutic. [5] ' Deoarece stimularea receptorului Ihe fa favorizează lipoliza . acești agenți pot avea potențial ca medicamente antiobezitate și ca medicamente pentru tratamentul diabetului non-insulino-dependent .

Simpatomimetice cu acțiune indirectă

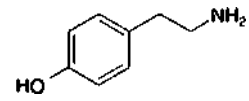
Simpatomimeticele cu acțiune indirectă acționează prin eliberarea de NE endogen noi. Ei intră în terminația nervoasă prin procesul de captare activă și înlocuiesc NE din granulele sale de stocare. Anumite caracteristici structurale au tendința de a conferi activitate simpatomimetică indirectă feniitilaminelor:. Ca și în cazul agenților cu acțiune directă, prezența hidroxililor catecol mărește potența fcniletilaminelor cu acțiune indirectă. Cu toate acestea, medicamentele cu acțiune indirectă care sunt utilizate terapeutic nu sunt derivați de catecol și. în cele mai multe cazuri, nici măcar nu conțin un fragment hidroxil. Spre deosebire de agenții cu acțiune directă, prezența unei grupări ^-hidroxil scade și o grupare rr-metil crește, eficacitatea agenților cu acțiune indirectă. Prezența substituenților de azot scade activitatea indirectă, substituenții mai mari decât metilul făcând compusul practic inactiv. Feniletilaminele care conțin o grupare amino terțiară sunt, de asemenea, ineficienți ca agenți de relucare a NE. Având în vedere considerentele de structură-activitate de mai sus, este ușor de

înțeles de ce amfetamina și p-tiramina sunt adesea citate ca simpatomimetice prototipice cu acțiune indirectă. Deoarece medicamentele de tip amfetamine își exercită efectele primare asupra SNC. ele sunt discutate mai detaliat în Capitolul 15. Acest capitol discută acei agenți care își exercită efectele în primul rând la periferie.

Hidroxiamfetamina. Deși p-lyramina nu este un agent util din punct de vedere clinic, derivatul său a-metilalizat, hidroxiamfetamina (Paredrine), este un medicament simpatomimetic eficient, cu acțiune indirectă. Hidroxiamfetamina are puțin sau

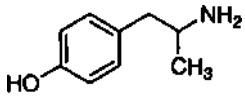


Amphetamine



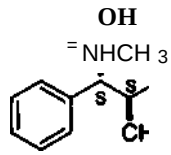
p-Tyramine

fără acțiune de stimulare a SNC asemănătoare efedrinei. Este utilizat pentru dilatarea pupilei pentru examenele oculare de diagnostic și pentru - procedurile chirurgicale la nivelul ochiului. Este folosit uneori cu - medicamente de blocare a colinerului, cum ar fi atropina, pentru a produce un efect midriatic. care este mai pronunțat decât cel produs de oricare dintre medicamente în monoterapie.



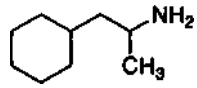
Hidroxiamfetamina

L-(+)-Pseudoefedrina. L-(+)-Pscudoefedrina (Sudaf. Afrinol. Drixoral) este diastereoizomerul *(SS)* al efedrinei. Este un alcaloid natural din specia *Ephe dra* . În timp ce efedrina are un mecanism mixt de acțiune, pseudoefedrina acționează în principal printr-un mecanism indirect. Baza structurală pentru această diferență de mecanism este stereochimia atomului de carbon care posedă gruparea /3-hidroxil. În pseudoefedrina, acest atom de carbon posedă configurația *(S)* , care este o stereochimie greșită la acest centru pentru un efect direct asupra receptorilor adreneri. Acest agent se găsește în multe medicamente decongestionante nazale și pentru răceală fără prescripție medicală. Deși este mai puțin predispusă la creșterea tensiunii arteriale decât efedrina, trebuie utilizată cu precauție la persoanele hipertensive și nu trebuie utilizată în combinație cu inhibitorii MAO.



L-(+)-Pseudoefedrina

Propilhexedrina. Propilhexedrina (Benzedrex) este un analog al amfetaminei în care inelul aromatic a fost înlocuit cu un inel ciclohexan. Acest medicament produce vasoconstricție și un efect decongestionant asupra membranelor nazale . dar are doar aproximativ o jumătate din efectul presor al amfetaminei și produce cu mult mai puține efecte asupra SNC. Utilizarea sa majoră este pentru un efect vasoconstrictiv local asupra mucoasei nazale în ameliorarea simptomatică a congestiei nazale cauzate de răceala comună, rinită alergică sau sinuzită.



Propilhexedrina

Simpatice cu un mecanism mixt de acțiune

Acele feniletilamine considerate a avea un mecanism mixt de acțiune, de obicei, nu au hidroxili pe ciclul aromatic, dar au o grupare /3-hidroxil.

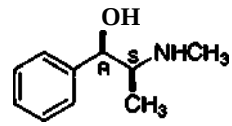
o-(-)-Efedrină. o-(-)-Efedrincul este exemplul clasic de simpatomimetic cu mecanism mixt de acțiune . Acest medicament este un alcaloid care poate fi obținut din

TABELUL 16-1 Activitatea presoare relativă a izomerilor efedrinei

	Activitate relativă a izomerului
D(^)Epiwdritte	36
I>L-|i)-Eplidrinc	26
L-(+)-Ephrdrinc	11
L(t ^Pseudoefedrina	7
I>L(±)-P»eudocpl)edrina	4
u-(- j-Pseudocphedrinc	1

tulpini ale diferitelor specii de *efedra.* Mahuang. planta care conținea efedrina, era cunoscută de chinezi în 2.000 ac. dar principiul activ, efedrina, nu a fost izolat decât în 1885.

Efedrina are doi atomi de carbon asimetrici, deci, atunci: sunt patru forme optic active. Eritro racematul este numit „efedrina" . iar cei *trei* racemați sunt cunoscuți sub denumirea de „pseudoefedrină" (*//*-efedrina). Efedrina naturală este izomerul o(-) și este cel mai activ dintre cei patru izomeri și o amină presară (Tabelul 16-1). Acest lucru se datorează în mare parte faptului că acest izomer are configurația corectă *(R)* la atomul de carbon și care poartă configurația optimă a atomului de carbon care poartă grupa *hidroxil* dorită pentru grupa hidroxil care poartă grupa hidroxil dorită. acțiune directă asupra receptorilor adrenergici.



D-(-)-Efedrină

Efedrina se descompune treptat și se întunecă atunci când este expusă la lumină. Alcaloidul liber este o bază puternică, iar o soluție apoasă de alcaloid liber are un pH peste ID Forma de sare are un pKa de 9,6.

Activitatea farmacologică a efedrinei seamănă cu fci a epinefrinei. Medicamentul acționează atât asupra receptorilor *a- și ^-adrenergici.* Deși este mai puțin puternic decât epinefrina, acțiunile presoare și vasoconstrictoare locale au o durată mai mare . De asemenea, provoacă o stimulare mai pronunțată a SNC decât epinefrina și este eficientă atunci când este administrată pe cale orală. Th; medicamentul nu este metabolizat de către MAO sau COMT. Mai degrabă este p-hidroxilat și N-demetilat de oxidazele cu funcție mixtă citocrom P 450.

Efedrina și sărurile ei sunt utilizate pe cale orală, intravenoasă, pe cale tramusculară. și local pentru o varietate de afecțiuni, cum ar fi tulburări alergice, răceli, stări hipotensive și colepsie nar. Se foloseste local pentru a ingusta mucoasa nazala, ajuta la decongestionarea si la dilatarea pupilei sau a bronhiilor Sistemic, este eficient pentru astm, febra fanului si unicaria.

Fenilpropanolamină. Fenilpropanolamina (Prop drinc) este similară ca structură cu efedrina, cu excepția faptului că este. primară în loc de o amină secundară. Această modificare dă un agent care are un efect vasopresiv ușor mai mare și o acțiune de stimulare centrală mai scăzută decât efedrina.

(ionul ca decongestionant nazal este mai prelungit decât cel al efedrinei. Este eficient atunci când este administrat pe cale orală. Fenilpropanolamina a fost o componentă activă obișnuită în supresoarele poftei de mâncare fără prescripție medicală și în medicamentele pentru tuse și răceală până în 2001. când Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) a - recomandat eliminarea sa din astfel de medicamente, deoarece a prezentat un risc crescut de apariție a acestor medicamente pentru tineri. femeile care au luat drogul.

OH

yK / kz

NH2MCH3

Fenilpropanolamină

Metaraminol. Mctaraminolul (Araminc) este structural similar cu fenilefrina, cu excepția faptului că este o amină primară în loc de secundară. Posedă un mecanism mixt de acțiune, cu efectele sale directe în principal asupra receptorilor «-adrenergici. Se utilizează parenteral ca vasopresor în tratarea și prevenirea stării de hipotensiune acută care apare cu anestezia rahidiană. De asemenea, a fost folosit pentru a trata hipotensiunea arterială severă cauzată de alte traume care induc șoc.

OH

U CH 3

OH

Metaraminol

ANTAGONISTI DE RECEPTOR ADENERGIC

»Antagoniști ai receptorilor adrenergici

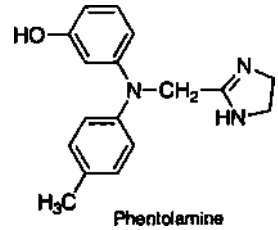
Spre deosebire de antagoniștii receptorilor //-adrenergici, care prezintă asemănări structurale deosebite cu agoniștii adrenergici NE. epinefrină și izoproterenol, antagoniștii receptorilor a-adrenergici constau dintr-un număr de compuși cu structură chimică diversă, care prezintă o mică asemănare evidentă cu agoniștii receptorilor adrenergici . [14]

NESELECTIVE «-ANTAGONIȘTI RECEPTORILOR

tolazolină și fentolamină. Agenții din această clasă sunt similari structural cu agoniștii imidazolinei, cum ar fi nafazolinc, tetrahidrozolina. și xilomctazolinc. Tipul de grupare atașată la inelul imidazolinei dictează dacă o imidazolină este un agonist sau un antagonist. Cei doi reprezentanți ai antagoniștilor imidazolinei care sunt utilizați terapeutic sunt tolazolină (Priscoline) și fentolamină (Regitine). Ambii sunt agenți de blocare competitivi (reversibili). Fentolamina este antagonistul mai eficient , dar niciunul dintre medicamente nu este util în tratarea hipertensiunii esențiale. Teoretic, efectele vasodilatatoare ale unui «-antagonist ar trebui să fie benefice în managementul hipertensiunii arteriale. Tolazolina si fentolamina. au totuși activitate atât «i- cât și a.-antagonistă și produc tahicardie. Presupune-

cu pricepere. acțiunile antagoniste ale acestor agenți la receptorii presinaptici «2 contribuie la efectele lor stimulatoare cardiace prin sporirea eliberării de NE. Ambii agenți au o acțiune vasodilatatoare directă asupra mușchilor netezi vasculari, care poate fi mai proeminentă decât efectele lor antagoniste ale receptorilor.

Tolazolina



Phentolamine

Acțiunea antagonistă a tolazolinei este relativ slabă, dar acțiunile sale agoniste asemănătoare histaminei și acetilcolinei contribuie probabil la activitatea sa vasodilatatoare. Efectele sale asemănătoare taminei includ stimularea secreției de acid gastric . făcându-l inadecvat pentru administrare la pacienții cu ulcer gastric sau peptic. A fost utilizat pentru a trata sindromul Raynaud și alte afecțiuni care implică vasospasm periferic. Tolazolina este disponibilă sub formă injectabilă și este indicată pentru utilizare în hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului atunci când măsurile de susținere nu au succes.

Fentolamina este utilizată pentru prevenirea sau controlul episoadelor hipertensive care apar la pacienții cu feocromocitom. Poate fi folosit ca ajutor în diagnosticarea feocromocitomului, dar măsurarea nivelurilor de catecolamine este o metodă mai sigură și mai fiabilă de diagnostic. De asemenea, a fost utilizat în combinație cu papaverină pentru a trata impotența.

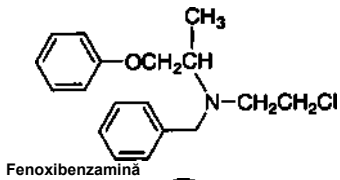
BLOCANTE «-RECEPTORII IREVERSIBILE

Agenții din această clasă, atunci când sunt administrați în doze adecvate, produc o blocare adrenergică prelungită, cu dezvoltare lentă, care nu este depășită de epinefrină. În esență, sunt blocanți ireversibili ai receptorului adrenergic. Din punct de vedere chimic, sunt //-haloalchilaminci. Deși dibenamina este agentul proto tipic din această clasă, fenoxibenzamina este cea care este utilizată terapeutic astăzi.

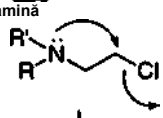
Ph—\

N - CH2CH2C1 Ph ^

Dibenamină



Fenoxibenzamină



Cl

R

Ion de aziridinium

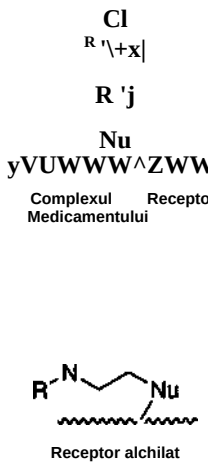


Figura 16-7 ■ Mecanismul de inactivare a receptorilor «radrenergici de către 0-haloalchilamine.

Mecanismul prin care β-haloalchilaminele produc o blocare de lungă durată, ireversibilă a receptorului a-adrenergic este descris în Figura 16-7. Etapa inițială implică formarea unui ion de aziridinium intendiat (ion de etilenă iminiu), care apoi formează un complex inițial reversibil cu receptorul. Ionul electrofil de aziridinium încărcat pozitiv reacționează apoi cu o grupare nucleofilă de pe receptor, rezultând în formarea unei legături covalente între medicament și receptor. Deși intermediarul ionic de aziridinium s-a considerat mult timp a fi specia activă de alchilare a receptorului, abia în 1976 s-a demonstrat fără echivoc că ionii de aziridinium derivați din dibenamină și fenoxibenamină sunt capabili de alchilarea preceptorului . [54]

Fenoxibenzamină. **Acțiunea minei de fenoxibenza (Dibenzylinc) a fost descrisă ca reprezentând o „simpatectomie chimică" datorită blocării sale selective a răspunsurilor excitatoare ale mușchiului neted și ale mușchiului inimii. Deși fenoxibenzamina este capabilă**

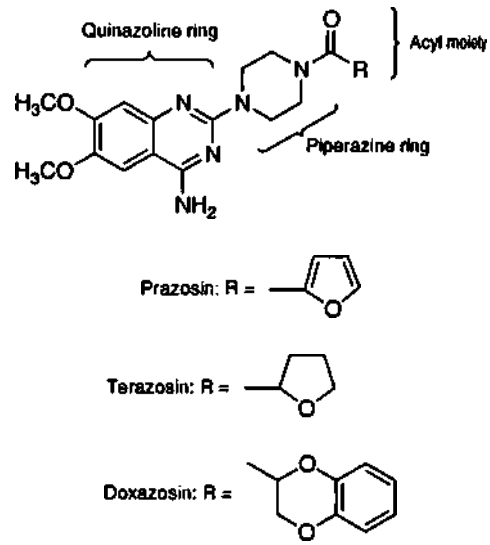
blocând receptorul acetilcolinei, histaminei și serotoninei, efectele sale farmacologice primare, în special vasodilatația, pot fi atribuite capacității sale de blocare a adrenergică. Așa cum ar fi de așteptat de la un medicament care produce o blocare atât de profundă , administrarea este frecvent asociată cu tahicardie reflet, creșterea debitului cardiac și hipotensiune posturală . Există, de asemenea, dovezi care indică faptul că blocarea pre-sinaptică *a?* receptorii contribuie la creșterea ritmului hean produs de fenoxibenzamină.

Debutul de acțiune al fenoxibenzaminei este lent, dar efectele unei doze unice de medicament pot dura 3 până la 4 zile, deoarece în esență trebuie să fie fabricați receptori noi pentru a-i înlocui pe cei care au fost inhibați ireversibil. Principalele efecte în urma administrării sale sunt creșterea fluxului sanguin periferic, creșterea temperaturii pielii și scăderea tensiunii arteriale. Nu are niciun efect asupra sistemului parasimpatic și puțin efect asupra tractului gastrointestinal. Cele mai frecvente reacții adverse sunt mioza, tahicardia, înfundarea nazală . și hipotensiunea posturală, toate fiind legate de producerea blocajului adrenergic.

Fenoxibenzamina orală este utilizată pentru tratarea preopcrativă a pacienților cu feocromocitom și în tratamentul cronic al pacienților ale căror tumori nu pot fi operate. Doar aproximativ 20 până la 30% dintr-o doză orală k este absorbită.

SELECTIV «,-ANTAGONIŞTI RECEPTORILOR

Prazosin, Terazosin, Doxazosin. **Un grup de antagoniști ai receptorilor o, foarte selectivi sunt chinazolinele. Exemplele includ prazosin (Minipress), terazosin (Hytrin) și doxazosin (Cardura). Din punct de vedere structural, acești trei agenți consul a trei componente: inelul chinazolină, inelul piperazinic și fragmentul acil. Gruparea 4-amino de pe inelul liniei quinare este foarte importantă pentru afinitatea a|-reeeptor. Deși prazosin, terazosin și doxazosin posedă o porțiune piperazină atașată la inelul chinazolină, această grupă poate fi înlocuită cu alte părți heterociclice (de exemplu, porțiune piperidină) fără pierderea afinității. Natura grupării acil are un efect semnificativ asupra proprietăților farmacocinetice.**

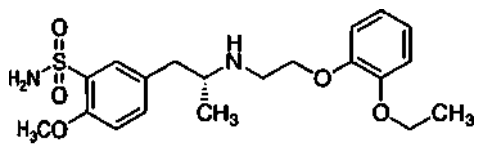


Aceste medicamente sunt utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale. Ele dilată atât arteriolele, cât și venele. Agenții din această clasă oferă avantaje distincte față de ceilalți er-blocante, deoarece produc vasodilatație periferică fără o creștere a râului sau a debitului cardiac. Acest avantaj, cel puțin parțial, este atribuit faptului că prazosin blochează selectiv receptorii postjoncționali a, fără a bloca receptorii presinaptici «2 . Acești agenți găsesc, de asemenea, utilizarea în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată, unde ajută la îmbunătățirea debitului urinar.

Deși efectele adverse ale acestor medicamente sunt de obicei minime, cea mai frecventă. cunoscut sub numele de *prima doză plie- mimenon.* este uneori severă. Acesta este un efect dependent de doză, caracterizat prin hipotensiune posturală excesivă marcată și sincopă. Acest fenomen poate fi minimizat prin administrarea unei doze mici inițiale la culcare.

Principala diferență dintre prazosin, terazosin și dox azosin constă în proprietățile lor farmacocinetice. După cum sa menționat mai sus, aceste diferențe sunt dictate de natura fragmentului acil atașat la inelul piperazinic. O comparație a acestor trei agenți în ceea ce privește biodisponibilitatea lor orală . timpul de înjumătățire și durata de acțiune sunt prezentate în Tabelul 16-2. Aceste medicamente sunt metabolizate pe scară largă, cu taboliții me excretați în bilă.

Iamsulosin. Arilsulfonamidă Iamsulosin (Flomax) reprezintă primul din clasa subtipului de antagoniști selectivi ai receptorilor cr. Il este selectiv pentru «| $_A$ -receptor adrenergic, care pare să predomine în prostată. Il este aprobat pentru tratarea hiperplaziei benigne de prostată, pentru care se administrează o dată pe zi. Hipotensiunea ortostatică poate să nu fie la fel de mare cu acest agent ca și cu chinazolinele neselective.



Tamsulosin

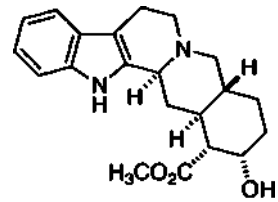
SELECTIVII ^-ANTAGONIŞTI RECEPTORILOR

Yohimbină și Corynanthină. Alcalii indolici izomeri cunoscuți sub numele de yohimbani prezintă grade diferite de selectivitate față de receptorii a $_r$ și «o-adrenergici, în funcție de stereochimia lor. De exemplu, yohimbina este un antagonist selectiv al *receptorului a2* , în timp ce corinan-

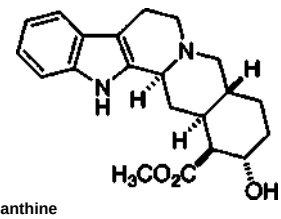
TABELUL 16-2 Proprietăți farmacocinetice ale prazozinei, terazozinei și doxazozinei

Agent	Biodisponibilitate (%)	Timp de înjumătățire (ore)	Durata acțiunii (ore)
Prazosin	50-70	2-3	4-6
IBlhXin	90	9-12	18
O'uzosin	65	22	36

thine este un antagonist selectiv al *receptorului* $_{a1}$. Singura diferență dintre acești doi compuși este emisia relativă ste-recK a carbonului care conține substituentul carbometoxi. În yohimbină, acest grup se află în planul sistemului inelar alcaloid, în timp ce în corynanthine. se află într-o poziție axială și astfel este în afara planului inelelor/ [6]



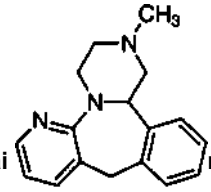
Yohimbine



Corynanthine

Yohimbina crește ritmul cardiac și tensiunea arterială ca urmare a blocării a $_2$ receptori din SNC. Il a fost utilizat experimental pentru a trata impotența erectilă masculină.

mirtazapină. Mirtazapina tetraciclică (Remeron) este un alt exemplu de «-antagonist care prezintă selectivitate pentru receptorii os față de receptorii « . [57] Blocarea receptorilor centrali «2» are ca rezultat o eliberare crescută de norepinefrină și serotonină. Acest lucru a determinat utilizarea sa ca antidepresiv. Acest agent are, de asemenea, activitate asupra receptorilor nonadrenergici. Este un blocant puternic al 5-HT $_2$ și 5-HT, al receptorilor serotoninei și al receptorilor al histaminei Hi.



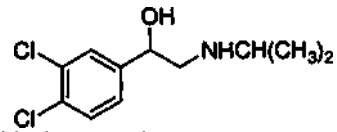
Mirtazapine

^■Antagoniști ai receptorilor Mraneigk

RELATII STRUCTURA- ACTIVITATE

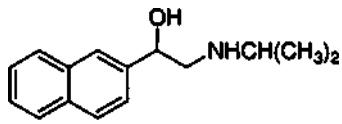
primul /? blocantul nu a fost raportat până în 1958. când Powell și Slater [58] au descris activitatea dicloroizoproterenolului (DCI). Structura DCl este ca cea a izoproterenolului, cu excepția faptului că grupările hidroxil catecol au fost înlocuite cu două grupări clor. Această combinație structurală simplă. implicând înlocuirea grupărilor hidroxil aromatice.

a furnizat baza pentru aproape toate abordările utilizate în eforturile ulterioare de a proiecta şi sintetiza antagonişti ai receptorilor ^ utili din punct de vedere terapeutic. [35] Din păcate, DC1 nu este un antagonist pur, ci un agonist parţial. Acţiunea substanţială simpatomimetică directă a DC1 a împiedicat dezvoltarea sa ca medicament util clinic.



Dicloroizoproterenol

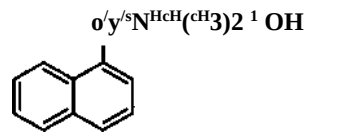
Pronetalolul a fost următorul important *(3* antagonist care urmează să fie descris. Deşi a avut mult mai puţină activitate simpatomimetică intrinsecă decât DC1. a fost retras de la testarea clinică din cauza rapoartelor că a provocat tumori timice la şoareci. Cu toate acestea, în 2 ani de la acest raport. Black şi Stephen fiul [59] au descris acţiunile de blocare a /3 ale propanololului, apropiate ale propanololei. medicamentele cele mai amănunţite şi utilizate pe scară largă din armamentul terapeutic Este standardul faţă de care se compară toţi ceilalţi *(3 antagonişti.*



Pronethalol

Propranolol

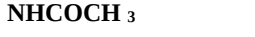
Propranololul aparţine grupului de agenţi de blocare ^ cunoscuţi sub numele de *ariloxipropanolamine.* Acest termen reflectă faptul că o grupare



-OCHr a fost încorporată în molecul dintre inelul aromatic şi lanţul lateral etilamino. Deoarece această caracteristică structurală este frecvent întâlnită la antagoniştii *p* , se presupune că gruparea -OCH : - este responsabilă pentru proprietăţile antagoniste ale moleculelor. Totuşi, acest lucru nu este adevărat: de fapt, grupa -OCH 2 - este prezentă în mai mulţi compuşi care sunt *p* ago nişti potenti." [0] Acest din urmă fapt duce din nou la concluzia că natura tingului aromatic şi a substituenţilor săi este determinantul principal al activităţii /^-antagoniste. Gruparea arii afectează, de asemenea, absorbţia, excreţia şi metabolismul blocanţilor *p* . [61]

Natura inelului aromatic este, de asemenea, un factor determinant în selectivitatea *pi* a antagoniştilor. O caracteristică structurală comună a multor antagonişti cardioselectivi este prezenţa unui substituent *para* de dimensiune suficientă pe inelul aromatic împreună cu absenţa substituenţilor *meta* . Practolol este exemplul prototip al unui antagonist *pi* al acestei structuri

tip. Deşi nu a fost lansat pentru utilizare în Statele Unite, a fost primul antagonist *p j cardioselectiv* care a fost utilizat pe scară largă la om. Deoarece a produs mai multe efecte toxice, totuşi, nu mai este utilizat în general în ţările respective.



Practolol

La fel ca la simpatomimetice. grupările alifatice voluminoase, cum ar fi grupările rerr-butil şi izopropil, se găsesc în mod normal la funcţia amino a antagoniştilor ariloxipropanolamină/frecepot. Trebuie să fie o amină secundară pentru o activitate optimă .

Agenţii de blocare /^ prezintă o stereoselectivitate ridicată în producerea efectelor lor de blocare /3. Ca şi în cazul agenţilor simpatomimetici, configuraţia carbonului hidroxi-sing al lanţului lateral ariloxipropanolamină joacă un rol critic în interacţiunea receptorilor MhJ a medicamentelor antagoniste /^. Acest carbon trebuie să posede configuraţia *(S)* pentru afinitatea optimă pentru receptorul *p* . Enantiomerul »dacă configuraţia *(R)* este în mod obişnuit de 100 de ori mai puţin puternică Th: datele disponibile indică faptul că, din punct de vedere farmacologic, cei cinci enantiomer interacţionează cu receptorul de recunoaştere; într-o manieră analogă cu cea a agoniştilor. Caracteristicile structurale ale porţiunii aromatice a antagonistului par să perturbe receptorul sau să interacţioneze cu acesta într-o manieră care inhibă activarea. În ciuda faptului că toată activitatea /^-antagonistă rezidă într-un enantiomer, propranololul şi majoritatea celorlalţi blocanţi *p* sunt utilizaţi clinic ca amestecuri racemice. Singurele excepţii sunt levobunuH timolol şi penbutolol. cu care se folosesc enantiomerii *(S)* .

BLOCANTE *p* NESELECTIVE

Propranolol. Propranololul (Inderal) este prototipul/antagonistul receptorului J-adrenergic. Este neselectiv in blocurile ilui *pt* si *p.* receptorii la fel de bine. Propranok ca şi ceilalţi antagonişti /3-receplor care sunt discutaţi, m antagonist competitiv a cărui blocare a receptorului jclionsu să fie inversată cu concentraţii suficiente de /? agonisti, (u rently. propranololul este aprobat pentru utilizare în Stratul Unit pentru hipertensiune arterială, aritmii cardiace, angină pectorală, infarct miocardic pus, cardiomiopatie hipertrofică, ph».- cromocitom. profilaxia migrenei, şi esenţial »« În plus, propranololul este sub investigaţie pentru diverse afecţiuni, inclusiv apariţia schizofiei direnice , sindromul de abstinenţă la alcool, şi aggie» -, comportament.

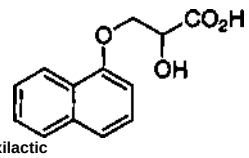
Unele dintre cele mai proeminente efecte ale propranololului în < sistemul cardiovascular. Prin blocarea receptorului *p* «. inima, propranololul încetineşte inima, reduce contracţia fora-,, şi reduce debitul cardiac. Din cauza refit- activitatea simpatică şi blocarea fa reccpn vasculară

administrarea poate duce la creşterea rezistenţei periferice. Acţiunea antihipertensivă, cel puţin parţial, poate fi atribuită capacităţii sale de a reduce debitul cardiac, precum şi suprimarea eliberării de renină din rinichi. Deoarece nu prezintă selectivitate pentru *ß,* receptori, este contraindicat în prezenţa unor afecţiuni precum astmul şi bronşita.

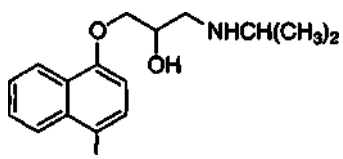
O faţetă a acţiunii farmacologice a propranololului care a primit multă atenţie este aşa-numita activitate de stabilizare a membranei. Acesta este un efect nespecific (adică nu este mediat de un receptor specific), care este denumit şi *efect anestezic local* sau *efect asemănător chinidinei.* Ambii enantiomeri posedă activitate de stabilizare a membranei. Deoarece concentraţiile necesare pentru a produce acest efect le depăşesc cu mult pe cele obţinute cu doze terapeutice normale de propranolol şi medicamentele /^-blocante înrudite, este cel mai puţin probabil ca activitatea de stabilizare a membranei nespecifică să joace vreun rol în eficacitatea clinică a agenţilor /3-blocante.

Metabolismul propranololului a fost studiat intens. Propranololul este bine absorbit după administrarea orală, dar suferă un metabolism extins de prim pasaj înainte de a ajunge în circulaţia sistemică. Dozele mai mici sunt extrase mai eficient decât dozele mai mari, ceea ce indică faptul că procesul de extracţie poate deveni saturat la doze mai mari, în plus . enantiomerul activ este curăţat mai lent decât enantiomerul inactiv. [62]

Au fost identificaţi numeroşi metaboliţi ai propranololului . dar metabolitul major la oameni, după o singură doză orală, este acidul naftoxi lactic, care se formează printr-o serie de reacţii metabolice care implică N-dealchilare. dezaminarea şi oxidarea aldehidei rezultate. Un metabolit de interes deosebit este 4-hidroxipropranololul. Acest compus „ un antagonist puternic care are o anumită activitate simpatomimetică intrinsecă. Nu se ştie ce contribuţie, dacă este cazul. 4- hidroxipropranololul face efectele farmacologice observate după administrarea de propranolol. Timpul de înjumătăţire al pro pranolol după o singură doză orală este de 3 până la 4 ore, care creşte până la 4 până la 6 ore după terapia pe termen lung.



Acid naftoxilactic



OH

4-Hidroxipropranolol

Alte blocante *neselective p* . Câţiva alţi blocanţi nonsetaice)3 sunt utilizaţi clinic. Acestea includ nadolol Corgard). pindolol (Visken). penbutolol (Levatol). carteo-

lol (Cartrol. Ocupress), timolol (Blocadren. Timoptic). levo- bunolol (Betagan). sotalol (Betapace) şi metipranolol (OptiPranolol). Structurile acestor compuşi sunt prezentate în Figura 16-8. Primii cinci dintre aceşti agenţi sunt utilizaţi pentru a trata hipertensiunea arterială. Nadololul este, de asemenea, utilizat în tratamentul pe termen lung al anginei pectorale, în timp ce timololul este utilizat în profilaxia migrenei şi în terapia după infarctul miocardic. Sotalolul este utilizat ca antiaritmic în tratarea aritmiilor ventriculare şi a fibrilaţiei atriale, deoarece, pe lângă activitatea sa de blocare ^-adrenergică, acest agent blochează curentul K^{+} interior care întârzie repo larizarea cardiacă.

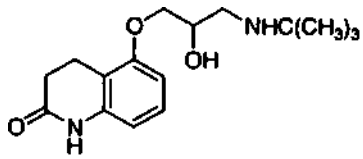
Carteolol. timolol, levobunoloi. şi metipranololul sunt utilizate local pentru a trata glaucomul cu unghi deschis. Aceşti agenţi scad presiunea intraoculară, practic fără efect asupra dimensiunii sau acomodării pupilei. Ele oferă astfel un avantaj faţă de multe dintre celelalte medicamente utilizate în tratamentul glaucomului. Deşi mecanismul precis prin care blocanţii *p* scad presiunea intraoculară nu este cunoscut cu siguranţă, se crede că aceştia pot reduce producţia de umoare apoasă. Chiar dacă aceşti agenţi sunt administraţi în ochi. poate apărea absorbţia sistemică, producând astfel de efecte adverse precum bradicardie şi bronhospasm acut la pacienţii cu boală bronhospastică.

Pindololul posedă o activitate modestă de stabilizare a membranei şi o activitate agonistă intrinsecă semnificativă. Penbutololul şi carteololul au, de asemenea, activitate agonistă parţială, dar nu în măsura în care o are pindololul. Antagoniştii *p* cu activitate agonistă parţială provoacă o încetinire mai mică a inimii în repaus decât agenţii fără această capacitate. Activitatea agonistă parţială poate fi benefică la pacienţii care sunt susceptibili de a prezenta bradicardie severă sau care au o rezervă cardiacă mică.

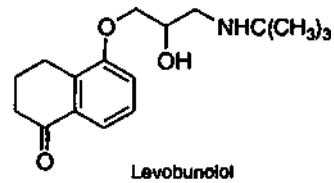
Timolol, pindolol, penbutolol. iar carteololul au valori ale timpului de înjumătăţire în acelaşi interval ca şi propranololul. Timpul de înjumătăţire al nadololului este însă de aproximativ 20 de ore, ceea ce îl face unul dintre blocanţii *p cu cea mai lungă acţiune* . Timololul este supus unui tabolism de primă trecere , dar nu în aceeaşi măsură în care o face propranololul. Timololul şi penbutololul sunt metabolizate pe scară largă, cu puţin sau deloc medicament nemodificat excretat prin urină. Pindololul este metabolizat de ficat în proporţie de 60%. restul de 40% fiind excretat prin urină nemodificat. În schimb, nadololul suferă foarte puţin metabolism hepatic. Cea mai mare parte a acestui medicament este excretată nemodificat în urină.

^-BLOCANTE SELECTIVE

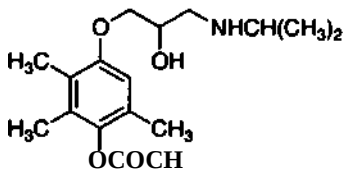
Descoperirea faptului că agenţii de blocare /^ sunt utili în tratarea bolilor cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea arterială, a stimulat căutarea blocanţilor /3 cardioselectivi. Antagoniştii *P* cardioselectivi sunt medicamente care au o afinitate mai mare pentru receptorii *Pt* ai inimii decât pentru receptorii fa din alte ţesuturi. Astfel de agenţi cardioselectivi ar trebui să ofere două avantaje terapeutice importante. Primul avantaj ar trebui să fie lipsa unui efect antagonist asupra receptorilor fa din bronchi . Teoreliciil. acest lucru ar face blocantele *Pt* sigure pentru utilizarea la pacienţii care au bronşită sau astm bronşic. Al doilea avantaj ar trebui să fie absenţa blocării receptorilor fa vasculari, care mediază vasodilataţia. Acest lucru ar fi de aşteptat să reducă sau să elimine creşterea rezistenţei periferice care apare uneori după administrarea de antagonişti neselectivi. Din păcate, eardi-



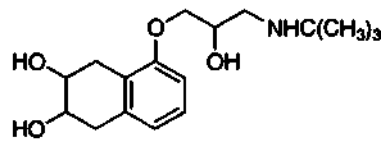
Carteolol



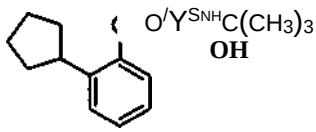
Levobunolol



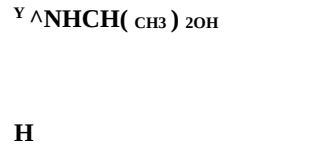
Metipranolol



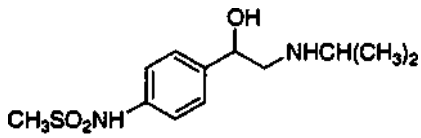
Nadolol



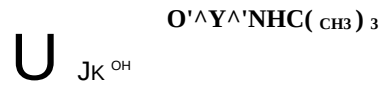
Penbutolol



Pindolol



Sotalol



Timolol

Figura 16-8 ■ Neselectiv ß blocante.

».selectivitatea se observă de obicei cu antagoniştii *p*^ doar la doze relativ mici. La doze terapeutice normale, se pierde o mare parte din selectivitate.

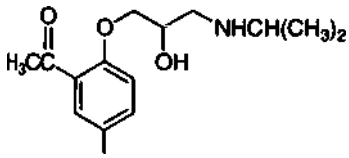
În prezent se folosesc pe cale apeutică următorii /^-selectivi : acebutolol (Scctral). atenolol (Tenormin), fie taxolol (Kerlonc. Betoptic), bisoprolol (Zebeta). esmolol (Brevibloc). şi metoprolol (Loprcssor). Structurile acestor agenţi sunt descrise în Figura 16-9. Toţi aceşti agenţi, cu excepţia esmololului, sunt indicaţi pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Atenololul şi metoprololul sunt, de asemenea, aprobate pentru utilizare în tratarea anginei pectorale şi în terapia după infarctul miocardic . Betaxololul este singurul blocant ^-selectiv indicat pentru tratamentul glaucomului.

Acebutololul şi esmololul sunt indicate pentru tratarea anumitor aritmii cardiace. Esmolol a fost conceput rapid pentru a avea o durată de acţiune foarte scurtă: are un timp de înjumătăţire prin eliminare de 9 minute. Acest agent este administrat prin perfuzie intravenoasă continuă pentru controlul frecvenţei ventriculare în

pacienţi cu flutter atrial, fibrilaţie atrială sau tahie sinusală. Debutul rapid şi durata scurtă de acţiune îl fac util în timpul unei intervenţii chirurgicale, după o operaţie sau în situaţii de urgenţă pentru controlul pe termen scurt al ritmului cardiac. Efectele dispar în decurs de 20 până la 30 de minute după întreruperea administrării infuzirii. Esmololul trebuie diluat cu o soluţie injectabilă înainte de administrare: este incompatibil cu bicarbonatul diut.

Durata scurtă de acţiune a esmololului este rezultatul 1 hidrolizei rapide a funcţionalităţii sale esterice de către esterazele pre« în eritrocite (Fig. 16-10). So: carboxilic rezultat este un antagonist *p extrem de slab* care nu pare să prezinte efecte semnificative clinic. Metabolitul acid lo are un timp de înjumătăţire prin eliminare de 3 până la 4 ore şi este excretat pe cale maritală prin rinichi.

În clasa blocantelor ^-selective, numai acebutololul pev sesscs activitate simpatomimetică intrinsecă. Această activitate > foarte slabă, totuşi. Acebutolol şi betaxolol peso-



Acebutolol

O ZS și ZX NHCH(CH3) 2

CH 2 CONH 2

Atenolol

O^Y^NHCHfCHjJz

CH 2 CH 2 OCH 2 -<]

Betaxolol

O^Y^MnGn^
hiaJg
(Jr
CH2OCH2CH2OCH (CH3) 2

Bisoprolol

O'''' s y^NHCH(CH3) 2

CH2CH2CO2CH3

Esmolol

$CH_2CH_2OCH_3$

Metoprolol

Figure 16-9 ■ /^-Selective blockers

activitate de stabilizare a membranei, dar activitatea este mult mai slabă decât cea observată cu propranolol.

Valorile timpului de înjumătățire ale acebutololului și metoprololului sunt comparabile cu cele observate la propranolol, iar cele ale atenololului uidbisoprololului sunt de aproximativ două ori mai mari decât ale propranololului. Betaxolol.

Esmolol

Esterazele

O''^^' NHCH (CAP 3) 2

CH_3OH

CH2CH2CO2H

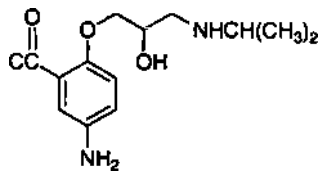
Figura 16-10 ■ Metabolismul esmololului.

cu un timp de înjumătățire cuprins între 14 și 22 de ore, are cea mai lungă durată de acțiune a blocantelor selective /St. Ca și propranololul, metoprololul are o hiodisponibilitate scăzută din cauza metabolismului semnificativ de prim pasaj. Deși biodisponibilitatea bctaxololului este foarte mare, acesta este metabolizat extensiv de către ficat, cu foarte puțin medicament nemodificat excretat în urină. Atenololul, ca și nadololul, are o solubilitate scăzută în lipide și nu traversează cu ușurință bariera hematoencefalică. Se absoarbe incomplet din tractul gastrointestinal, biodisponibilitatea orală fiind de aproximativ 50%. O mică parte din porțiunea absorbită a dozei este metabolizată: cea mai mare parte este excretată nemodificată în urină. În cazul hisoprololului. aproximativ 50% dintr-o doză suferă metabolismul hepatic, în timp ce restul de 50% este excretat prin urină nemodificat.

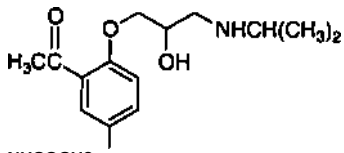
Acebutololul este unul dintre puținii blocanți *f3 al căror me* tabolit joacă un rol semnificativ în acțiunile sale farmacologice . Acest medicament este absorbit bine din tractul gastrointestinal, dar suferă o conversie metabolică extinsă de primă trecere la diacetolol. Diacetolul se formează prin conversia hidrolitică a grupării amidice în amină, urmată de acetilarea aminei (Fig. I6-II). După administrarea orală, nivelurile plasmatice ale diacetolului sunt mai mari decât cele ale acebutololului. Dia cetololul este, de asemenea, un antagonist selectiv al receptorilor ft cu parțial

Acebutolol

Deacilare



Acetilarea



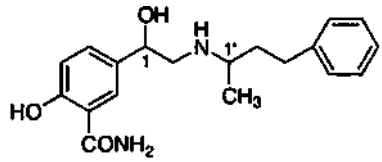
Diaceto lol

Figura 16-11 ■ Metabolismul acebutololului.

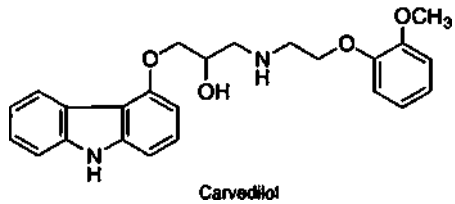
activitate agonistă: are activitate de stabilizare membranară mică. Are un timp de înjumătățire mai mare (8 până la 12 ore) decât medicamentul părinte și este excretat prin rinichi.

fl BLOCANTE CU «,-RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITATE

Au fost dezvoltate mai multe medicamente care posedă atât *ß-* și or-reccptor - activități de blocare în cadrul aceleiași molecule. Două exemple de astfel de molecule sunt labetalolul (Normodyne) și Carvedilolul (Coreg).



Labetalol



Carvedilol

Labetalol. Labctalol (Normodync) este derivat de u phcnilcthanob amină care este un inhibitor competitiv atât la receptorii adrcnergici *ß r și /L, cât și la receptorul t* -adrcncrgic . Este un ^antagonist mai puternic decât «antagonist. Deoarece are doi atomi de carbon asimetrici (I și I'), există ca un amestec de patru izomeri. Acest amestec este utilizat clinic în tratarea hipertensiunii arteriale. Diferiții izomeri, totuși, posedă diferite activități *a-* și ^antagoniste. Activitatea ^ de blocare rezidă numai în izomerul (1 *R.* IT?), în timp ce activitatea sau,-antagonistă este observată în izomerii (IS. IT?) și (IS.I'S), izomerul (IS.IT?) având activitate mai mare. [61] Labetalolul este un agent antihipertensiv util clinic. Motivul pentru utilizarea sa în tratamentul hipertensiunii arteriale este că efectele sale de blocare a receptorilor produc vasodilatație, iar efectele sale de blocare a receptorilor β preveni tahicardia reflexă asociată de obicei cu vasodilatație. Deși labctalolul este foarte bine absorbit, este supus unui metabolism extins de prim pasaj.

Carvedilol. Carvedilol (Coreg), precum labetalolul. este a) blocant care posedă activitate de blocare a receptorilor «|-adrenergici . Numai enantiomerul *(S)* posedă activitate de blocare /J . în timp ce ambii enantiomeri sunt antagonişti ai receptorului adrenergic a [1] Acest medicament este, de asemenea, unic prin faptul că U posedă activitate antioxidantă şi un efect antiproliferativ asupra celulelor musculare netede vasculare. Are astfel un efect negativ proliferativ și capacitatea de a oferi o protecție majoră a organelor cardiovasculare. [6] Este utilizat în tratarea hipertensiunii arteriale şi a insuficienţei cardiace congestive.

REFERINȚE

1. Ganellin. CR: J. Med. Chim. 20:579. 1977.
2. Musacchio. JM: Enzime implicate în biosinteza și lipsa leului de catecolamine. În Iversen. LL. Iversen. SD. și Snide ■SH (eds.t. Handbook of Psychopharmaeology. vol. 3. Biochemien of Biogenic Amines. New York. Plenum Press. 1975.
3. Masscrano. JM. ct al.: Regula tirozinhidroxilazei în regii, sinteza catecolaminelor. În Trendelenburg. U.. și Weiner, 8 teds.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 90/11. Catech-: mine II. Berlin. Springer-Verlag. 1989.
4. Borowsky. B.. și Hoffman. BJ: Int. Rev. Neurobiol. 38:139. 198
5. Schuldiner. S.: J. Ncurochem. 62:2067. Eu W4
6. Kopin. 1. J.: Pharmacol. Apoc. 37:333. 1985.
7. Dosten. PL. Binecuvântat. DOMNIȘOARĂ. și Tipton. K. I-.: Med. Res. Ra - 45. 1989.
8. Boulton. AA și Eisenhofer. G.: Adv. Pharmacol. 42:273, 199*
9. Altruist, R.P.: Am. J. Physiol. 153 586. 1948.
III. Îndelung. SZ: Biochim. Pharmacol. 23' 1793. 1974.
11. Benhclsen. S.. și Pellinger. WA: Viața șase. 21:595. 1977.
12. McGrath. JC: Bioehem. Pharmacol. 31:467. 1982.
13. Bvlund. DB. si altele: Pharmacol. Apoc. 46:121. 1994.
14. Hihle. JP. el al.: Pharmacol Rev. 47:267. 1995.
15. Hieble. JP. și Ruffolo. RR. Jr.. Prog. Drug Res. 47:81.19*
16. Ruffolo. RR. Jr. și Hieble. JP Pharmacol. Acolo. 61:1. 1991
17. Ruffolo. RR. Jr.. Sladel. JM. și Hieble. J. P: Med. Res. fa : 229. 1994.
18. Ruffolo. RR. Jr.. Nichols. AJ și Hieble. JP: Funcții mala! de receptorii alfa-2 adrenergici. În I.intbird. LE led.). TheAlpL Adrenergic- Receptor. Clifton. NJ. Humana Press. 1988. p. 187
19. Broadley. KJ: J. Aulon. Pharmacol. 2:119. 1982.
20. Timmermans. PBMWM: Hipotensiv cu acțiune centrală* dnip van Zwielen. PA ted.). Manual de hipertensiune arterială, vol. 3. Hume. [1] ogie de medicamente antihipertensive. Amsterdam. Elsevier. 1984. p K
21. Persista. SZ.. și Hicks. PE: J. Cardiovase. Pharmacol. Af-Suppt • S547. 1984.
22. Ruffolo. R. R . Jr.. Nichols. AJ și Hieble. JP: Life Sei 49 P 1991.

23 Terenuri. A.M. el al: Nature 214:597. 1967.
24. Arc. JR. noi la.. Natura 309:163. I91M.
25. Gilman. AG: Anul. Rev. Biochim. 56:615. 1987.
2t>. Ixfkowitz. RJ, cl al.: Trends Pharmacol. Şase. 7:444. 1986.
27. Nestor. EJ. Walaas. DA, şi Greengard. P.: Science 225:1357. 1984. 2b. Ostrowski. J., cl al.: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:167. 1992.
29. Buscher. R.. Herrmann. V.. si insula. PA: Pharmacol Trends. Şase. ora 20.94. 1999.
30. Brogden. RN. el al.: Droguri 21:81. 1981.
31. Rudnick. G. el al.: Biochemistry 29:603. 1990.
32. Palmer. JD. şi Nugenl. CA: Farmacoterapia 3:220. 1983.
33. Comutaţi. DJ: Adrcncrgici: catecolamine şi agenţi înrudiţi. În Wolff. EU (cd.). Burger's Medicinal Chemistry, a 4-a ed.. partea 111. New York. John Wiley & Sons. 1981.
34. Nichols. AJ şi Ruffolo. RR. Jr.: Relaţii structură-activitate pentru «-agonişti şi antagonişti adrenoreceptori. În Ruffolo. RR. Jr. condus.). «-Adrenoceptori: Biologie Moleculară. Biochimie şi farmacologie. Progress in Basic Clinical Pharmacology, voi. 8. Basel. Karger. 1991. p. 75.
35. Hicble, JP: Relaţii structură-activitate pentru activarea şi blocarea adrenoceptorilor ^. În Ruffolo. RR. Jr. (cd.). ^ Adrenwcplore: Biologie moleculară. Biochimie şi Farmacologie. Progress in Basic Clinical Pharmacology, voi. 7. Basel. Karger. 1991. p. 105.
36. Kasson. LH. şi Stedman. E.: Biochim. J. 27:1X57. 1933.
37. Ruffolo. RR. Jr. şi Waddcl. JE: J. Pharmacol Exp. Acolo. 224: 559. 1983.
3$ Furia. S. Z . Caverna. L. şi Massingham. R.: Hipertensiune 2:372. 1980.
59. lui Jongc. A.. Timmermans. PBMWM şi van Swieten. PA: Naunyn-Schnnedebergs Arch. Pharmacol. 317:8. 1981.
41 Comer. WT. şi Malier. Wl.: Agenţi antihipertensivi. În Wolff. EU (ed.). Chimia medicinală a lui Burger. 4lh cd., partea Hl. New York. John Wiley & Sons. 1981. p. 285.
(l. Bricca. G.. şi colab.: Eur. J. Pharmacol. 266:25. 1994.
4?. Franceză. N.: Pharmacol. Acolo. 68:175. 1995.
Un buchet. P.. şi colab.: Ann. NY Acad. Şapte. 881:272. 1999.
4 Cap. GA: Ann. NY Acad. Şase. 881:279. 1999.
15 MacMillan. LIVRE. şi colab.: Science 273:801, 1996.
46 Link. R E., et al!.: Science 273:803. 1996.
4? RuthTree. RR. Jr .ei al.: Anul. Rev. Pharmacol.Toxicol. 33:243.1993.
-' Davies. J. şi Quinfan. JE: Neuroscience 16:673. 1985.
„ Ruffolo. RR. Jr., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 219:447. 1981.
50 Majcnts. TC. şi colab.: Pharmacotherapy 9:245. 1989.
51 Clark. RB, şi colab.: Mol. Pharmacol. 49:182. 1996.
51 Anderson. GP. Tei. A. şi Rabe. KF: Eur. Respira. J. 7:569. 1994.
5 3. Weber. AE: Anul. Rep. Med. Client. 3 3:193. 1998.
54. Henkel. JG. şi Rurtoghesc, PS: J. Med. Chcm 19:6. 1976.
55. Hunkanen. E.. şi colab.: J. Med. Chcm. 26:1433. 1983.
56. Feribotul. N.. cl al: Br. J. Phannacol. 78:359, 1983.
57. Holm. KJ şi Markham. A.: Drugs 57:607, 1999.
58. Powell. CE. şi Slater. I. Il. [1] J. Pharmacol. Exp. Titrul. 122:480. 1958.
59. Negru. JW şi Stephenson. JS: Lancet 2:311. 1962.
60. Kaiser. C.. el al.: J. Med. Chern. 20:687. 1977,
61. Riddell. JG. Harron. DWG şi Shank. RG: Clin. Pharmacokinct. 12:305. 1987.
62. Walle. T.. şi colab.: Biochem. Pharmacol. 37:115. 1988.
63. Aur. EH. şi colab.: J. Med. Chctn. 25:1363. 1982.
64. Nichols. AJ, şi colab.: Chirality 1:265. 1989.
65. Ly.sko. PG. Feuerstein. GZ. şi Rulfuto. RR. Jr.: Farmacia. Stiri 2:12. 1995.

LECTURĂ SELECTATĂ

Cooper. JR. Floare. KE„ şi Ruth. RH: The Biochemical Basis of Ncurophamiacology. 7th cd. New York. Oxford University Press, 1996.

Goldstein. DS. Eoscnhofer. G.. şi McCarthy. R (eds.): Catecholamines: Bridging Basic Science with Clinical Medicine, voi. 42. In Advances in Pharmacology. San Diego. Presa Academică. 1998.

Hicble. JP. Bondincll. NOl.şi Ruffolo. RR. Jr.: o şi ^Adreniccp' tors: De la genă la clinică. I Biologie Moleculară şi Subelasificarea receptorilor adreno. J. Med. Chcm. 38:3415. 1995.

Hoffman. BB: Catecolamine, medicamente simpatice şi antagonişti ai receptorilor udrcnergici. În Hardman. J.G,. şi Limbird. LE (eds). Basturile farmacologice ale terapiei. I Oth ed. New York. McGraw-Hill. 2001. p. 215.

Lefkowitz. RJ. Hoffman. BB şi Taylor. P.. Ncurotransmisia: Sistemul nervos motor autonom şi somatic. În Hardman. JG. şi Limbird. LE (eds.). Afacerea farmacologică a terapiei. al 10-lea cd. New York. McGraw-Hill. 2001. p. 115

Principal. BG: ^-Receptorii adrenergici. În Hansch. C.. Sammes, PG, und Taylur. JB (eds.). Chimie medicinală cuprinzătoare. u»l. 3. Membrane şi receptori. Oxfurd. Pergamon Press. 1990. p. 187.

Ruffolo. RR. Jr.. Bondincll. W. şi Hicble. JP: a- şi j3-adrenoceptori: de la genă la clinică. 2. Relaţii structură-activitate şi aplicaţii terapeutice. J. Med. Chern. 38:3681. 1995.

Timmermans. PBMWM. Chiu. AT şi Thtxikn, MJMC: rr- Receptorii adrenergici. În Hansch. C.. Sammes. PG. şi Taylor. JB (eds.). Comprehensive Medicinal Chemistry, voi. 3. Membrane şi receptori. Oxford. Pergamon Press. 1990. p. 133.

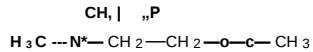
CHAPTER 17

Medicamente colinergice și Agenți înrudiți

GEORGE H. COCOLAS ȘI STEPHEN J. CUTLER

Puține sisteme, dacă există. au fost studiate la fel de amplu ca și cele inervate de neuroni care eliberează acetilcolină (ACh) la toate terminațiile lor. Încă din studiile clasice ale lui Dale, care a descris acțiunile esterilor și eterilor colinei asupra organelor izolate și relația lor cu muscarina, farmaciștii . fiziologii, chimiștii și biochimiștii și-au aplicat cunoștințele pentru a înțelege acțiunile nervului colinergic și neurotransmițătorul acestuia. Progresele în aplicațiile biotehnologiei și chimiei au dezvoltat sonde care au descoperit complexitatea acțiunii ACh asupra neuronilor și receptorilor colinergici, necunoscut când ACh a fost demonstrat pentru prima dată în inima broaștei în 1921 de către Loewi ca substanță eliberată prin stimularea nervului vag. [2]

Acest capitol include medicamentele și substanțele chimice care acționează asupra nervilor colinergici sau a țesuturilor pe care le inervează pentru a imita sau bloca acțiunea ACh. Medicamentele care imită acțiunea ACh fac acest lucru fie acționând direct asupra receptorilor colinergici din țesut, fie inhibând acetilcolinester ase (AChE). enzima care inactivează ACh la nivelul terminalului nervos. Substanțele chimice care se leagă sau concurează cu ACh pentru legarea la receptor pot bloca ncurotransmisia colinergică.



$^{CH}3$ **Acetilcolina**

Nervii colinergici se găsesc în sistemul nervos periferic și sistemul nervos central (SNC) al oamenilor. Prezența sa în SNC primește în prezent cea mai mare atenție, deoarece cercetătorii încep să dezvăluie misterele din jurul tulburărilor cognitive și. mai ales. boala Alz -heimer. Terminațiile sinaptice din cortexul cerebral, corpul striat, hipocamp și alte câteva regiuni din SNC sunt bogate în ACh și în enzimele care sintetizează și hidrolizează acest neurotransmițător. Multe experimente arată că agoniștii și antagoniștii receptorilor colinergici pot modifica producția neurotransmițătorilor, inclusiv ACh. din preparatele creierului. Deși funcția ACh în creier și trunchi cerebral nu este clară, a fost implicată în memoria și activitatea comportamentală la oameni. [3] Sistemul *nervos periferic* este format din acei nervi din afara axei cerebro -spinală și include nervii somatici și sistemul nervos autonom. Nervii *somatici* sunt formați dintr-un nerv senzitiv (aferent) și un nerv motor (eferent). Nervii *motori* iau naștere din măduva spinării și se proiectează neîntrerupt în tot corpul către tot mușchiul scheletic. ACh mc-

blochează transmiterea impulsurilor de la nervul motor la mușchiul schelet (ic. joncțiunea neuromusculară).

Sistemul *nervos aiitonomie* este compus din două diviziuni : *simpatic* și *parasimpatic.* ACh servește ca un neurotransmițător atât la terminațiile nervoase preganglionare simpatice și parasimpatice, fibrele nervoase postganglionare în diviziunea parasimpatică și unele fibre postganglionare (cg. glandele salivare și sudoripare) în diviziunea simpatică a sistemului nervos autonom. Sistemul nervos autonom reglează activitățile mușchilor netezi și secrețiilor glandulare. Acestea, de regulă, funcționează sub nivelul id conștiință (de exemplu, respirație, circulație, digestia, temperatura corpului, metabolism). Cele două diviziuni au efecte cootra-J ing asupra mediului intern al corpului. Diviziunea simpatică se descarcă frecvent ca o unitate, mai ales în condiții de furie sau frică, și consumă energie. Diviziunea parasimpatică este organizată pentru descărcare discretă și localizată și stochează și conservă energia.

reacția diviziunii parasimpatice sunt denumite *parasimpatomimetice,* în timp ce cele care blochează acțiunile se numesc *parasimpaMvtk.* Agenţii care mimează diviziunea simpatică sunt *simpatii metici,* iar cei care blochează acţiunile sunt *simpaticoli* O altă clasificare folosită pentru a descrie medicamentele şi substanţele chimice care acţionează asupra sistemului nervos sau asupra structurilor pe care fibrele le inervează se bazează pe neurotransmiţătorul eliberat la nivelul il>: terminaţia nervoasă. Medicamentele care acționează asupra sistemului nervos autonom sunt împărţite în *fibre adrenergice,* pentru acele Fibre simpatice postganglionare care eliberează norepinefrină şi epinefrină. MJ *colinergic,* pentru fibrele rămase în sistemul nervos autonom şi fibrele motorii ale nervilor somatici staniu: eliberează ACh.

RECEPTORI COLINERGICI

Există două tipuri distincte de receptori pentru ACh care prezintă compoziție, localizare şi funcţie farmacologică şi au agonişti şi antagonişti specifici. Receptorii colinergici- au fost caracterizați ca fiind *nicotinici* şi *muscarinici pe* baza capacității lor de a fi legați de occumo natural: alcaloizii nicotină şi respectiv muscarină. Au fost identificate subtipuri Ratpl« care diferă ca locație şi specificitate față de antagoniștii agonişti şi antagonişti atât pentru receptorii ntam, cât şi pentru cei muscarinici.

Receptorii nicotinici

Receptorii nicotinici sunt cuplati direct la canalele ionice când sunt activați de Ach. mediază răspunsuri foarte rapide Dacă

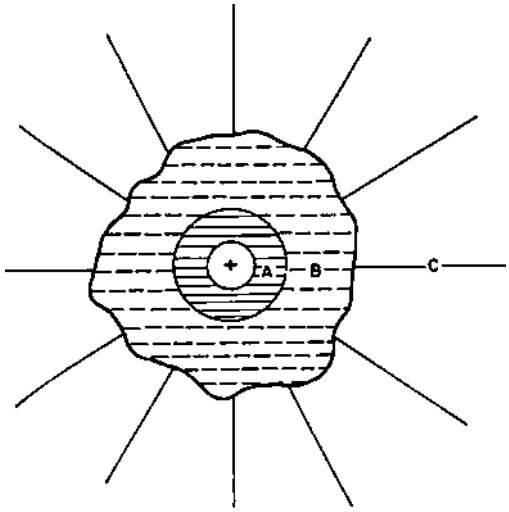


figura 17-1 ■ Cation hidratat care prezintă un >WI de apă foarte structurat în jurul cationului *(A),* un strat mai puțin structurat care înconjoară învelișul de apă interioară *(B).* și apă într-o stare „normală" fCZ (Cu permisiunea autorului și a Royal Sociiljof Chemistry)

canalele sunt responsabile pentru excitabilitatea electrică a celulelor nene și musculare și pentru sensibilitatea senzorială. Canalele sunt pori care se deschid sau se închid într-un mod absolut sau nimic pe scale de timp care variază de la 0,1 la 10 milisecunde pentru a oferi căi apoase prin membrana plasmatică pe care ionii le pot traversa. Apa din jurul ionului este caracterizată prin prezența a două dis- (inclusiv structuri de apă: un strat strâns, foarte ordonat, care înconjoară imediat ionul și un al doilea strat mai puțin structurat [4] (Fig. 17-1). Transportul ionilor printr-un canal necesită o oarecare denudare a învelișului de apă înconjurător. Gradul de organizare a cochiliei de apă este necesar pentru a determina factorul de hidratare a structurii de apă.

TABELUL 17-1 Razele cationilor alcalini și alcalini pământești

Ion	Raza ionică (A)	Raza eficientă de hidratare (A)
Li	0.«)	4.5
nn	0,95	3.4
K'	1.33	2.2
Rb'	1,4K	1.9
Cs	1,69	1.9
Mg :'	0,65	5.9
Cu Jt	0,99	4.5
Sr*	1.13	3.7
Ba'*	1.35	3.7

Din Tngglc, D, J : NcwcitranMniWcf'Rweplor InmaL-tian* Jimi Dicpi, Acjdwiiiv 1'iew. 1971

în selectivitatea acelui canal ionic? Tabelul 17-1 enumeră razele efective ale cationilor alcalini și alcalino-pământos.

Receptorul nicotinic ACh a fost primul neurotransmițător izolat și purificat într-o formă activă? Este o glicoproteină încorporată în membrana polisinaptică care poate fi obținută din organele electrice ale razei marine *Torpedo California* și electronii electroforului de anghilă electrică . Receptorul este reprezentat ca o proteină cilindrică de aproximativ 250.000 Da și constă din lanțuri polipeptidice cu cinci subunități, dintre care două par a fi identice. [7,] "Stechiometria subunității unităților polipeptidice de la receptorul *Torpedo* este *a?.fl.y.li?* Lanțurile peptidice ale anvelopei receptorului aranjate astfel încât să formeze o deschidere în centru, care este canalul ionic. Fiecare lanț zr conține un situs de legare încărcat negativ pentru grupul de amoniu cuaternar al ACh. monomeri legați printr-o legătură disulfurică între 5 lanțuri O proteină structurală cu greutate moleculară 43.000 leagă receptorul nicotinic la membrană (Fig. 17-2) Cu atât de multe variabile în subunități, sunt disponibile multe combinații de receptori de subtip nicotinici.

Când neurotransmițătorul ACh se leagă de receptorul nicotinic . determină o modificare a permeabilității membranei pentru a permite trecerea micilor cationi Ca- \ Na '. și

K [+] . Efectul fiziologic este depolarizarea temporară a plăcii de capăt. Această depolarizare are ca rezultat contracția musculară la o joncțiune neuromusculară sau. asa cum se intampla in ganglionii autonomi, continuarea impulsului nervos. Receptorii ACh nicotinici neuro -musculari sunt de interes ca ținte pentru anticorpii autoimuni în miastenia gravis și pentru relaxanții musculari utilizați în cursul procedurilor chirurgicale . Receptorii nicotinici din ganglionii autonomi, atunci când sunt blocați de medicamente, pot juca un rol în controlul hipertensiunii arteriale .

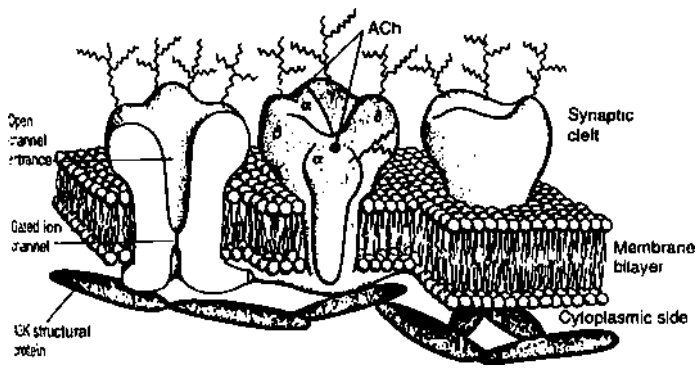
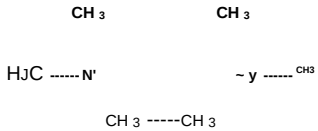


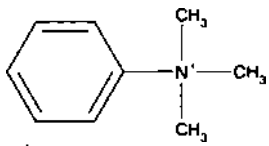
Figure 17-2 ■ Model of the nicotinic receptor consisting of five protein subunits embedded in a cell membrane, based on electron microscopy and neutron scattering data. *Jagged lines* represent oligosaccharide chains on the upper part of the receptor. A 43K protein is bound to the receptor on the cytosolic side of the cell membrane. The ACh-bind- ing sites are shown on the two-subunit proteins. (Reprinted with permission from Lindstrom, J. M . et al: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol 48:93, 1983.)

SUBTIPURI DE RECEPTOR NICOTINIC

Receptorii nicotinici localizați în joncțiunea neuromusculară diferă de cei de pe neuroni, cum ar fi cei din SNC și ganglionii autonomi, prin faptul că au specificități de liganzi diferite . Receptorii nicotinici de la joncțiunea neuromusculară (N|) sunt blocați de suecinilcolin, d-tubocurarin și dé - camethoni și stimulați de feniltrimelilamoniu. N. receptorii nicotinici se găsesc în ganglionii autonomi. Sunt blocate de hexametoniu și trimetafan, dar stimulate de tetrametilamoniu și dimelil-4-fenilpipcrazinium (DMPP). Subtipurile de receptori nicotinici au fost identificate și în multe regiuni ale SNC: cu toate acestea, funcția lor farmacologică nu este încă pe deplin înțeleasă. [111] Chiar și așa. se fac încercări mari de a înțelege rolul atâtor subtipuri de receptori, în special cele găsite în SNC." - [12]



Décametoniu



fenittrimetilamoniu

Receptorii muscarinici

Receptorii muscarinici joacă un rol esențial în reglarea funcțiilor organelor inervate de sistemul nervos autonom pentru a menține homeostazia organismului. Acțiunea ACh asupra receptorilor muscarinici poate duce la stimularea sau inhibarea sistemului de organe afectat. ACh stimulează secrețiile din glandele salivare și sudoripare, secrețiile și contracția intestinului. si constrictia cailor respiratorii ale cailor respiratorii. Inhibă contracția inimii și relaxează mușchiul neted al vaselor de sânge.

Încă din 1980, a devenit evident că un singur muscar

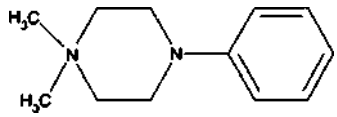
tipul de receptor inic nu a putut media acțiunile ACh. Cercetările asupra receptorilor colinergici au crescut începând cu anii 1980. deoarece acești receptori reprezintă ținte potențiale pentru medicamente utile pentru stările de boală care devin din ce în ce mai răspândite din cauza populației noastre în creștere de persoane în vârstă. Rezultatul acestor studii a fost descoperirea mai multor subtipuri de receptori muscarinici.

Hexametoniu

H3CN'CH3 ---------

CAP 3

tetrametilamoniu



DMPP

Receptorii muscarinici își mediază efectele prin activarea proteinelor de legare a guanozin trifosfat (GTP) (G protcinsi Acești receptori au șapte elice proteice care transcend membrana plasmatică, creând patru dona® extracelular și patru domenii intracelulare (Fig. 17-3).Domeniul extracelular al receptorului conține locul de legare pentru AO. aetkr farmacologic de la activarea receptorilor.

SUBTIPURI DE RECEPTOR MUSCARINIC

Dovezile din studiile farmacologice și biochimice arată că subtipurile de receptori muscarinici sunt puțin în SNC și sistemul nervos periferic. Studiile de clonare [1'] - [14] Molecub au relevat existența a cinci proteine moleculare diferite ale receptorilor muscarinici de mamifere. Receptorii donați Th au fost identificați ca m, până la [m5] . În metoda anod-c de identificare, subtipurile receptorilor muscarinici hn; au fost definite pe baza afinității lor pentru a?.- niști și antagoniști selectivi și a efectelor farmacologice pe care le provoacă. Acești receptori sunt desemnați cu numere de indice cu majuscule de la M, până la [Ms.] Nomenclatura leu de conversie adoptată pentru acești receptori este aceea farmacologică; subtipurile definite M,. M.. și M [( ] corespund genei:

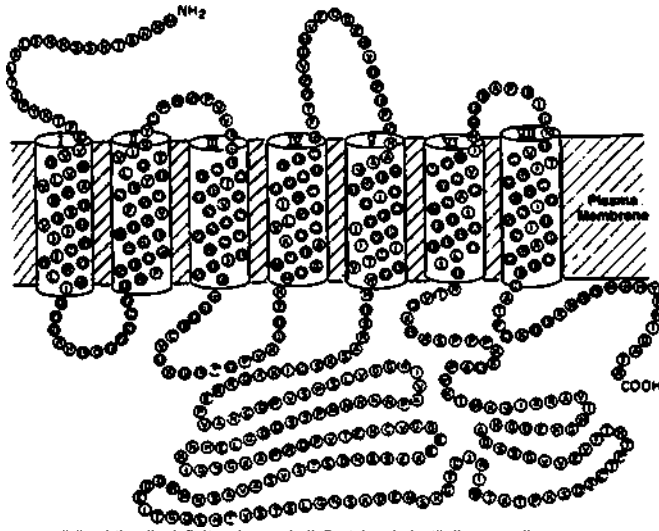


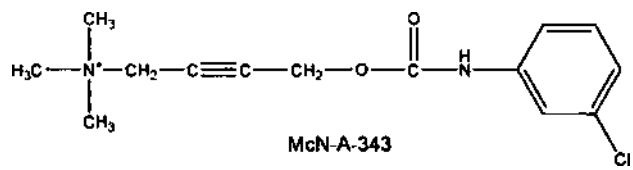
Figura 17-3 ■ Model ipotetic al unui receptor muscarinic care arată localizarea domeniilor proteice elicoidale transmembranare și domeniile extracelulare și intracelulare care conectează cele șapte proteine «-helicoidale din membrană. (Retipărit din Goyal. RK: N. Engl. J. Med. 321:1024, 1989, cu permisiunea autorului și a Societății Medicale din Massachusetts.)

se numără subtipurile definite mi. m<, și nij. Proteina derivată din gena nij este denumită tipul Mj și are multe proprietăți farmacologice similare cu cele ale M? suhtip. Produsul genei receptorului m5 nu are un profil farmacologic echivalent.

Receptorii Mi. Chiar dacă moleculele nu au selectivitate exclusivă asupra subtipurilor de receptori muscarinici, receptorii M au fost definiți ca cei cu afinitate mare pentru pirenzcpinc și afinitate scăzută pentru compuși precum AF-DX 116. Ei au fost denumiți *neuronali* datorită distribuției lor în anumite structuri cerebrale. Pe lângă ihcCNS. M, receptorii sunt localizați în glandele exocrine și ganglionii autonomi. La om, acești receptori par să afecteze atenția de excitare, somnul cu mișcarea rapidă a ochilor (REM), răspunsurile emoționale, tulburările afective, inclusiv depresia și modularea stresului. Se crede că aceștia participă la funcțiile creierului înalte, cum ar fi memoria și învățarea. Cercetarea bolii Alzheimer a implicat neuronii colinergici și receptorii, dar dovezile nu arată în mod concludent că acestea sunt cauzele primare ale bolii. M, receptorii au fost identificați în glandele submucoase și în unele mușchi netezi. Ele sunt localizate în celulele parietale din tractul gastrointestinal și în ganglionii autonomi periferici, cum ar fi ganglionii intramurali ai peretelui stomacului. Când este stimulat. M, receptorii provoacă secreție gastrică. [15] Deși McN-A-W este un agonist selectiv, pirenzcpinc HCl acționează ca un antago

nist și a fost utilizat în afara Statelor Unite pentru tratamentul bolii ulcerului peptic.

Receptorii Mg. Receptorii M, sunt identificați prin afinitatea lor mare pentru nielhoctramină. un poliaminc. si prin afinitatea lor scazuta pentru pirenzcpinc. Receptorii M sunt numiți și receptori muscarinici *cardiaci* deoarece sunt localizați în atrii și țesutul conducător al inimii. Stimularea lor determină o scădere a forței și a ratei de contracție a mușchilor cardiaci . Aceste efecte pot fi produse prin afectarea nivelurilor intracelulare de K' și Ctr' din țesutul cardiac. M, receptorii activează canalele K' pentru a provoca hiperpolarizarea celulelor cardiace, ducând la bradicardie. Acești receptori pot acționa, de asemenea, printr-o proteină G inhibitoare (G,) pentru a reduce activitatea adenilat-ciclazei și a scădea nivelurile ciclice de 3'.5'-adenozin monofosfat (cAMP) în celulele cardiace. Nivelurile mai scăzute de cAMP scad cantitatea de Ca liber [din] celulele cardiace și încetinesc ritmul cardiac. [16] M, receptorii pot servi, de asemenea, ca autorceptori la terminalele presinaptiale ale nervilor colinergici postganglionari pentru a inhiba eliberarea ACh. Echilibrul efectelor multiplelor subtipuri de receptori muscarinici determină dimensiunea căii de aer a mușchiului neted din bronhiole. Contracția este în primul rând rezultatul acțiunii ACh asupra receptorilor M5 (vezi mai jos) în urma stimulării vagului. În același timp. ACh stimulează autoreceptorii inhibitori Mi localizați pe terminațiile nervoase pentru a limita eliberarea de ACh. La astmatici, receptorii neuronali M din plămâni nu funcționează normal. [17]



McN-A-343

Receptorii M3. **Receptorii M, denumiți receptori muscarinici *glandulari* , sunt localizați în glandele exocrine și în mușchiul neted. Efectul lor asupra acestor sisteme de organe este în mare parte stimulator. Secrețiile glandulare din celulele lacrimale, salivare, bronșice, pancreatice și mucoase din tractul gastrointestinal sunt caracteristice activării receptorului M <. Contracția mușchiului neted visceral este, de asemenea, un rezultat al stimulării receptorului Mj . Aceste efecte stimulatoare sunt mediate prin activarea proteinei G a fosfolipazei C (PLC) pentru a forma mesajele secunde inozitol trifosfat (IP.) și diacilglicrol (DAG). Descoperirile din ultimul deceniu au arătat că endoteliul poate controla tonusul mușchiului neted vascular prin sinteza unui relaxant puternic, factor de relaxare derivat din endoteliu (EDRF). acum identificat ca oxid nitric (NO) și o substanță vasoconstrictoare, factor contractant derivat din endoteliu (EDCF). Sinteza și eliberarea acestor substanțe contribuie la tonusul epiteliului vascular. Receptorii M, atunci când sunt activați în celulele endoteliale, provoacă eliberarea EDRF și contribuie la vasodilatație ." [1]**

Receptorii M4. **Receptorii M4 , precum receptorii [M :], acționează prin G, proteina Io inhibă adenilat ciclaza. Ele funcționează, de asemenea, printr-o acțiune directă de reglare asupra canalelor ionice K' și Ca [2 '. Receptorii] M4 din mușchiul neted traheal, atunci când [sunt] stimulați, inhibă eliberarea de ACh14 [în] același mod în care M? receptorii fac.**

Doamna Receptori. **Rămâne de efectuat multe cercetări asupra subclasei Ms de receptori. Deoarece ARN-ul mesager al receptorului M5 [(ARNm)] se găsește în substanța neagră, s-a sugerat că receptorii Ms pot regla eliberarea de dopamină la nivelul tuburilor din interiorul striatului.**

EFECTE BIOCHIMICE ALE STIMULĂRII RECEPTORULUI MUSCARINIC

Transmisia la sinapsă care implică mesageri secundi este mult mai lentă, aproximativ 100 de milisecunde, în comparație cu cele câteva milisecunde la sinapse în care canalele ionice sunt activate direct. Reacția întârziată la stimularea receptorului se datorează unei cascade de evenimente biochimice care trebuie să apară pentru a provoca răspunsul farmacologic (Fig. 17-4). Secvența evenimentelor din aceste sisteme de mesager secund începe cu activarea receptorilor de către un agonist și implică activarea proteinelor G care se leagă la o porțiune a domeniului intracelular al receptorului muscarinic. Proteinele [20] G sunt numite așa datorită interacțiunii lor cu gua nouă nucleotide GTP și guanazin difosfat (GDP). Ei traduc interacțiunile medicament-receptor de la suprafața celulei în componente din interiorul celulei pentru a crea răspunsul biologic. Proleinele G constau din trei subunități, a. *(3* și *y.* Când receptorul este ocupat, subunitatea *a , care are activitate enzimatică.* catalizează conversia GTP în GDP. Subunitatea *a legată de GTP este forma activă a proteinei G care* se poate asocia cu diferite enzime (adică, PLC și adenilat ciclază) și canale *ionice* (K' și Ca [24).] inactivarea (G,) a enzimelor sau a canalelor Studii recente sugerează că subunitățile *f3* și *y contribuie* [' de asemenea, la] efectele farmacologice

Un singur complex medicament-receptor poate activa mai multe (1

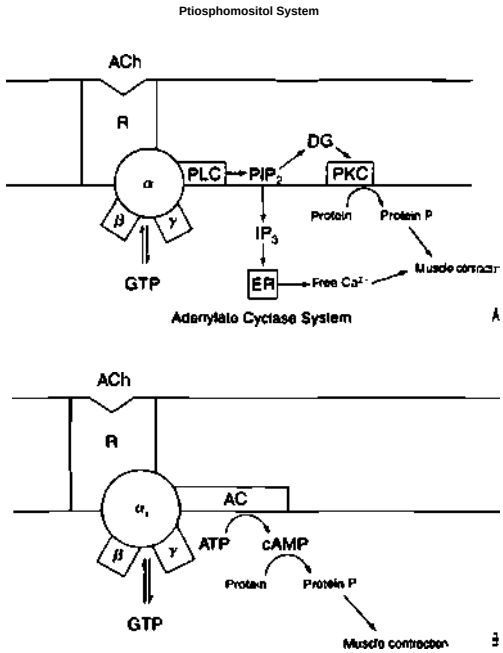


Figure 17-4 ■ Proposed biochemical mechanisms of cholinergic receptor action. A. ACh activates a G protein (a. 0 yr the phospholipase system to activate the membrane entjtit phospholipase C (PLC), enhancing muscle contraction B.Inhtt tion of adenylate cyclase system through an inhibitory G prate (aj to cause muscle relaxation.

moleculă de proteină și fiecare la rândul său poate rămâne asociată cu o moleculă țintă, de exemplu o enzimă, și poate provoca inducerea mai multor molecule, amplificând rezultatul combinației totale medicament-[receptor]. respectiv receptorii M [2] și M [4] produc inhibarea ade nilat ciclazei.

Sistemul de fosfoinozitol. **Sistemul fosfoinozitol necesită descompunerea fosfatid inozitol 4,5-difosfat (PIP?) legat de membrană prin PLC la IPj și DAO care servesc ca mesageri secundi în celulă. IP? mobiliza- Ca [21] din depozitele intracelulare din reticulul endoplasmatic* pentru a ridica Ca [2 '] liber citosolic. Ca [2 *] activează kinazele dependente de Ca" (de exemplu, troponina C în mușchi) direct și se leagă de proteina de legare a Ca [2 +] calmodulină, care activează kinazele dependente de calmodulină. Aceste kinaze phot forilează enzimele specifice celulei Io provoacă contractile musculare. DAG este asemănător lipidelor și acționează în planul inemfm prin activarea proteinei kinazei C pentru a provoca plrforilarea proteinelor celulare, ducând și la tracțiunea musculară (Fig. 17-4). [22] -'**

Adenilat Ciclază. **Adenilat ciclaza, o enzimă membranară, este o altă țintă a activării receptorului muscarinici. Al doilea mesager cAMP este sintetizat în interiorul celulei din adenozin trifosfat (ATP) prin acțiunea adenil ate ciclazei. Efectele de reglare ale cAMP sunt multe, deoarece activează o varietate de protein kinaze. Protein kinazele catalizează fosforilarea enzimelor și canalelor ionice, modificând cantitatea de calciu care intră în celulă și afectând astfel contracția musculară. Activarea receptorului muscarinic anasonează niveluri mai scăzute de AMPc. reducerea activității kinazei dependente de proteina cAMP și o relaxare a contracției musculare . Unii au sugerat că o proteină inhibitoare de GTP (Gj) reduce activitatea adenilat-ciclazei, provocând relaxarea mușchilor netezi (Fig. 17-4)?"■ [24]**

tone *Canale.* În plus față de acțiunea proteinei ki- iw care fosforilează canalele ionice și modifică conductanța ionică. Proteinele G sunt cuplate direct la canalele ionice pentru a le regla acțiunea. [24] Canalul Ca-* de pe membrana celulară este activat de proteinele G fără a fi nevoie de un al doilea mesager pentru a permite Ca-' să intre în celulă. Subunitatea a *a* proteina G din țesutul cardiac acționează direct pentru a deschide canalul K', producând hiperpolarizarea membranei și încetinind ritmul cardiac.

NEUROCHIMIE CHOUNERGICĂ

Neuronii colinergici sintetizează, stochează și eliberează ACh (Fig. 17-5). De asemenea, neuronii formează colin acetiltransferaza (ChAT) și AChE. Aceste enzime sunt sintetizate în soma neuronului și distribuite în întreg neuronul prin modul axoplasmic. AChE este, de asemenea, localizat în afara neuronului și este asociat cu celulele neurogliale din fanta sinaptică. ACh este preparat în terminația nervoasă prin transferul unei grupări acetil de la acetil-coenzima A (CoA) la linia cho. Reacția este catalizată de ChAT. Studiile de fracționare celulară arată că o mare parte din ACh este conținută în veziculele sinaptice din terminația nervoasă, dar că o parte este, de asemenea, liberă în citosol. Colina este substratul limitativ pentru sinteza

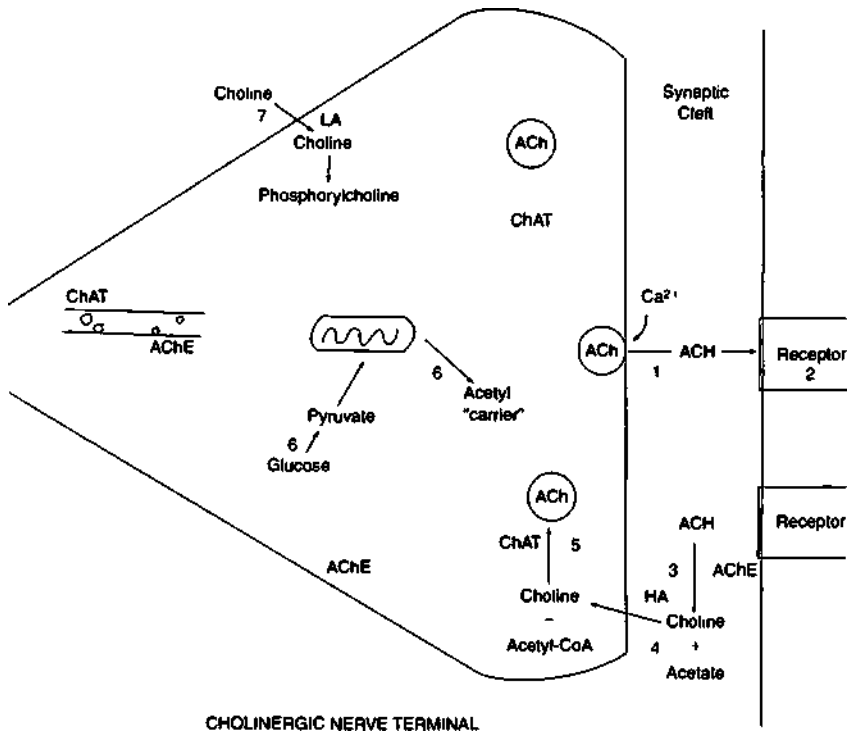
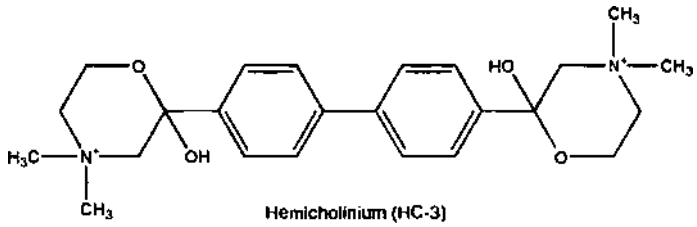


Figura 17-5 ■ Model ipotetic al sintezei, stocării și eliberării ACh. *(1)* ACh este eliberat din granulele de depozitare sub influența potențialului de acțiune nervoasă și Ca [2] ' *(2)* ACh acționează asupra receptorilor colinergici postsinaptici. *(3)* Hidroliza ACh de către AChE are loc în fanta sinaptică. *(4)* Un sistem de absorbție cu afinitate ridicată returnează colina în citosol. (5) ChAT sintetizează ACh în citosol, iar ACh este stocat în granule (6) Glucoza este transformată în piruvat, care este transformat în acetil-CoA în mitocondrii. Acetil-CoA este eliberat din mitocondrii de către un purtător de acetil *(7)* Colina este, de asemenea, preluată în neuron printr-un sistem de absorbție cu afinitate scăzută și convertită parțial în fosforilcolină.



Hemicholinium (HC-3)

HO—CHj—CHj—N* ----------CH 2 CH 3

CH 3 CH 3

2-Hidroxetiltrielhilamoniu

de ACh. Cea mai mare parte a colinei pentru sinteza ACh provine din hidroliza ACh în sinapsă. Colina este recapturată de terminalul prcsinaptic ca parte a unui sistem de captare cu afinitate ridicată sub influența ionilor de sodiu [3] pentru a sintetiza ACh.

Mai multe baze de amoniu cuaternar acționează ca inhibitori competitivi ai captării colinei. Hemicoliniu (HC-3). un hemiacetal ciclic bisquatemar și analogul tritil al colinei. 2-hidroxictiltrictilamoniu. acționează la nivelul membranei presinaptice pentru a inhiba absorbția cu afinitate mare a liniei de cho în neuron. Acești compuși provoacă o paralizie întârziată la sinapsele colinergice activate repetitiv și pot produce paralizie respiratorie la animalele de testat. Blocul întârziat se datorează epuizării ACh stocat. care poate fi inversată de colină. Gruparea acetil utilizată pentru sinteza ACh este obținută prin conversia glucozei în piruvat în citosolul neuronului și eventual formarea de acetil-CoA. Datorită impermeabilității membranei mitocondriale la acetil-CoA. acest substrat este adus în citosol cu ajutorul unui „purtător" acetil.

Sinteza ACh din colină și acetil-CoA este catalizată de ChAT. Transferul grupării acetil de la acctil-CoA la colină poate fi printr-o reacție aleatorie sau ordonată de tip Thcorell-Chancc. În secvența ordonată, acetil-CoA se leagă mai întâi de enzimă, formând un complex (EA) care apoi se leagă de colină. Gruparea TIte acetil este transferată, iar ACh format se disociează de situsul activ al enzimei. CoA este apoi eliberat din complexul enzimatic. EQ.

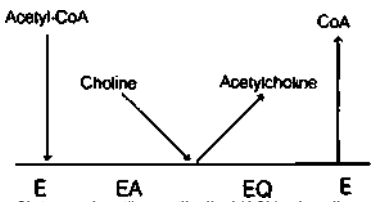
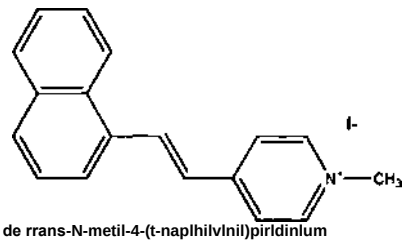


Figura 17-6 ■ Sinteza ordonată a acetilcolinei (ACh) prin colin acetiltransferaza (ChAT).

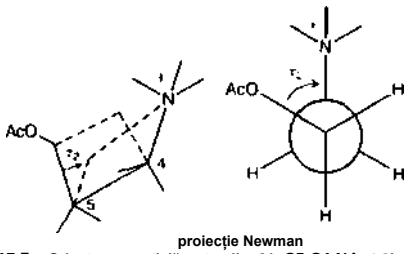
lo regenerează enzima liberă. Schema este diagramată în Figura 17-6. ChAT este inhibată in vitro de traii.v-.V-nieth>l' 4-(l-naftilvinil (iodură de piridiniu [2] ": cu toate acestea, activitatea sa inhibitorie la animale întregi este nesigură. [27].



iodură de rrans-N-metil-4-(t-naplhilvlnil)pirldinlum

ACh nou format este eliberat din membrana presinaptică atunci când un potențial de acțiune nervos invadează un terminal nervos presinaptic. [211] Eliberarea de ACh rezultă din depolarizarea terminalului nervos de către potențialul de acțiune, care modifică permeabilitatea membranei la Ca [2] *. Calciul intră în terminalul nervos și provoacă eliberarea conținutului mai multor vezicule sinaptice care conțin ACh în fanta sinaptică. Această explozie sau eliberarea quanlală a ACh provoacă depolarizarea membranei postsinaptice. Numărul de cuante de ACh eliberat poate ajunge la câteva sute la o joncțiune neuromusculară. cu fiecare cuantă conținând între 12.1)00 și 60.000 de molecule. ACh este, de asemenea, eliberat spontan în cantități mici din membranele presinaptice. Această cantitate mică de neurotransmițător menține tonusul muscular prin actină; pe receptorii colinergici de pe membrana postsinaptică

După ce ACh a fost eliberat în fanta sinaptică, concentrația sa scade rapid. Este general acceptat lha: există suficient AChE la terminațiile nervoase pentru a hidroliza ink' colina și a aceta orice ACh care a fost eliberat. De exemplu, există suficient AChE în joncțiunea nervoasă a mușchiului intercostal de șobolan pentru a hidroliza aproximativ 2,7 X 10" molecule de ACh în 1 milisecundă: aceasta depășește cu mult moleculele de 3 x Iff eliberate de un impuls nervos. [2] "



proiecție Newman

Figura 17-7 ■ Orientarea spațială a atomilor 01 -C5-C4-N în ACh.

AGONISTI COLINERGICI

Stereochimia colinergică

Au fost utilizate trei tehnici pentru a studia proprietățile tonale conformale ale ACh și ale altor substanțe chimice colinergice: cristalografia cu raze X, rezonanța magnetică nucleară (RMN). și modelarea moleculară prin calcul. Fiecare dintre aceste melh-A poate raporta distribuția spațială a atomilor dintr-o moleculă în termeni de unghiuri de torsiune. Un *unghi de torsiune* este definit ca unghiul format între două plane, de exemplu. de atomii O1-C5-C4-N din ACh. Unghiul dintre atomii de oxigen și azot este cel mai bine descris cu ajutorul proiecțiilor Newman (Fig. 17-7). Un unghi de torsiune este un semn pozitiv atunci când legătura atomului din față este înclinată spre dreapta pentru a eclipsa legătura atomului din spate.

I Orientarea spațială a ACh este descrisă prin patru unghiuri de torsiune (Fig. 17-8).

I Conformația fragmentului de colină a ACh a atras | a aprins cea mai mare atenție în studiile referitoare la structura și activitatea farmaco-ogiculă. Unghiul de torsiune (T?) determină menționea spațială a capului cationic al ACh la grupa ester. Studiile de difracție cu raze X au arătat că unghiul de torsiune IN pe ACh are o valoare de + 77°. Mulți compuși care consumă agoniști ai receptorilor muscarinici conținând o componentă de colină - de ex. OCCN*(CH. $_{t}$) $_{3}$ —au $_{o}$ conformație sinclinală (gauche) preferată , cu r $_{;}$ valori variind de la 68 w 89° (Tabelul 17-2). Forțele de împachetare inlermoleculare în cristal, precum și interacțiunile electrostatice dintre grupul de azot cantat și oxigenul eteric al esterului I grup sunt probabil cei doi factori dominanti care conduc la o preferinta pentru conformatia sinclinala in stare cristalina. Esterii de tome colină prezintă o conformitate anliperiplanară (/rar/s) între grupele onium și ester. De exemplu, clorura de carbamoil colină (r $_{2}$, + 178°) este stabilizată în această :« conformație prin mai multe legături de hidrogen. Iodura de acelyllhiocliulină (TS. + 171°) se află în această conformație deoarece

I (prezența sulfului mai voluminos și mai puțin electronegativ

r C5 —C4 — N — C3 Q c
7, 01—C5 —C4 — N \6 I 1 < I
r, C6-OI-C5-C4 / $^{c\ 0-}$ C—C —NC $_{?}$
r, C7—C6—01—C5 ^{0} C
$_{2}$ $_{3}$

Figura 17-8 ■ Unghiurile de torsiune ACh.

TABELUL 17-2 Proprietăți conformaționale ale unor agenți colinergici

Compus	O1-C5-C4-N Unghi de torsiune
Clorura de acetilcolina	+H5
(•♦ +2S.3K.56'-iodură de Muscarinc	1-73
Iodură de Mcthylfurmclhide	+83
(*FAceiyl*(5hß»mclhyk*hiihne iodură	+«5
(~)'A<xiyMÄba-inetl»ylclH> iodură de linie	
Cristal rupt) A	mele
Forma cristalină B	-150
(+)*a.d2S)*Mcihyl>(4K>*triincthvluminonium*l.3* iodură de dioxolan	+68
(^M«in4l«V. ISbAectoxiciclopropiltrimetil iodură de amoniu	- 1,37
Bromură de carbamoilcolină	+ 178
Bromură de acetiltiocolină	4 171
Awiyl tÄa. Iodură de sphdimelhilcholinc *(.ivyrlw)*	+ 76

De la Shetler. k : Variatie structurala* in Lholincrgic kgeiuh. 1n Trigglc. I) J. Morin. JE unil Rariunl, EA (eiK) Colinergic Liquid liiicnuiwins New York Academic Pre». 1971, p. S7 89.

atom, și (+) rran.v-(IS.1SFacetoxiciclopropiltrimetil- amoniuin iodură (r;. + 137°) este fixată în această conformație prin rigiditatea inelului ciclopropil.

Spectroscopia RMN a moleculelor colinergice în soluție este mai limitată decât cristalografia în delimitarea formării compușilor și se limitează la determinarea unghiului de torsiune O1-C5-C4-N. Majoritatea datelor RMN sunt în acord cu rezultatele studiilor de difracție cu raze X. Studiile RMN indică faptul că ACh și melhacholina aparent nu sunt în conformația *trans cea mai stabilă* , dar există într-unul dintre cei doi conformeri gauche [10] (Fig. 17-9). Acest lucru poate rezulta din interacțiuni intramoleculare puternice care stabilizează conformarea acestor molecule în soluție."

Calculele orbitale moleculare bazate pe principiile mecanicii cuantice pot fi utilizate pentru a determina energia minimă a legăturilor rotative și pentru a prezice conformațiile preferate pentru moleculă. Prin intermediul mecanicii moleculare, analiza conformațională teoretică a constatat că ACh are un minim de energie pentru unghiul de torsiune r $_{:}$ la aproximativ 84° și că conformația preferată a ACh corespunde îndeaproape în soluția apoasă cu cea găsită în cristalul învechit.

Studiul interacțiunilor dintre bimolecule și mici

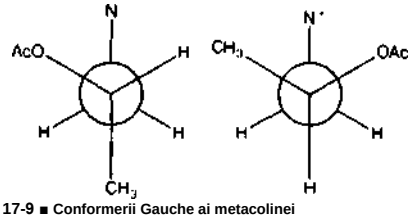


Figura 17-9 ■ Conformerii Gauche ai metacolinei

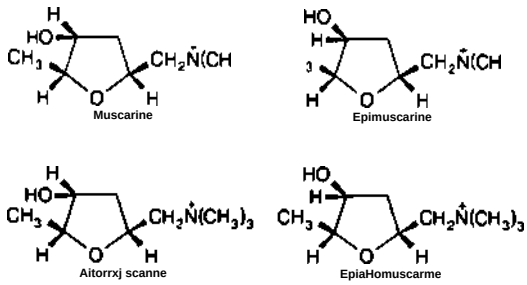
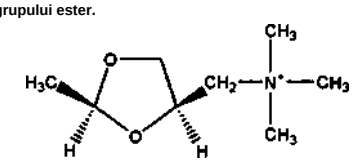


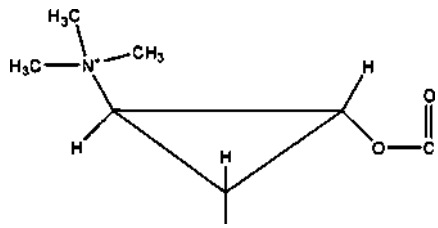
Figure 17-10 ■ Geometric isomers of muscarine.

moleculele este de mare interes și importanță pentru înțelegerea acțiunii medicamentului. Aceste studii sunt provocatoare din cauza dimensiunii mari a cel puțin unei molecule. Pentru primul var, conformația unui neurotransmițător a fost determinată pentru o moleculă din ardezia legată. ACh este trans format de la conformația gauche în stare liberă la o conformație aproape *trans* atunci când este legat de receptorul nicotinic. [52] Conformația activă a agoniștilor muscarinici pe receptorul lor are un unghi diedru de T, între 110 și 117°."

Efectele parasimpatomimetice ale muscarinei au fost raportate pentru prima dată în 1869. [54] dar structura sa nu a fost elucidată până în 1957." Muscarina are patru izomeri geometrici: muscarine, cpimuscarine și cpialomuscarine (Fig. 17 10) Fiecare izomer geometric poate exista ca o pereche enantiomeră , un receptor muscarinic neselectiv, agonist este în mod esențial lipsit de activitate nicotină și aparent are stereochimia optimă pentru a acționa asupra subtipurilor de receptori muscarinici cu un substituent pe atomul de carbon care corespunde carbonului ACh, de asemenea, prezintă diferențe mari în activitatea muscarinică între izomerii lor)-<-M-(2S)-metil-(4S)-trimeihilamoniu-1,3-dioxolan. *(+)-trans-(* IS.2i')-acetoxiciclopropihn-metilamoniul și (+)-(25..W muscarina naturală sunt mai puternice decât enantiomerii lor și au raporturi foarte mari de activitate între izomerii (S) și *(RI* (Tabelul 17-3). O observație similară poate fi făcută acetil)-l-(etil)-l-(etil)-l. (+)-<•«-(25)-metil-(4S)-tri- metilamoniu- 1,3-dioxolanc și (+)-<nm.t-(IS,lSf aceloxiciclopropiltrimetilamoniu. toate acestea tac o configurație (J) la fiecare atom de carbon care corespunde moleculului de carbon activ de pe receptorul AC poate fi desfășurat. aceeași nun ner ca ACh și (+)-muscarinei *(S)HR)* (Tabic 17-3) arată cea mai mare stereoselectivitate a receptorului muscarin în ileonul de cobai pentru configurația la carbonul adiacent grupului ester.



c/s-2-Metil-4-trimetilamoniurn-1,3-dioxolan



trans-2-acetoxiciclopropiltrimetilamoniu

TABELUL 17-3 Raporturi molare echipotente ale izomerilor pe ileonul porcului de Guineea: raporturi raportate la acetilcolină

Compus	Ileonul de cobai	Raportul (S)/(R)
(■H-Aeeiyl^Clorura de Sj-p-nK'tilcolină	1,0"	24
(- J'AaiyM Rhp«meihylcl»ltae clorură	24,0'	
(I-)*(2£3/?,5S)*Iodură de muscarină	0,33"	394
(-)»(2&3.V.5ft)»Iodură de musc3rin	130*	
(+)•t■W25)-Mclhyl-(4/^)-lri^lclhylamonium-1 J-dioxolunc iodură	6M	prea
(- kw(2/h-Meihyl'(4Si-lrimcihylanionion' 1,3*dioxolanc iodură)	0,06'	
(^>/mn>(I5,2^hlodură de acetoxiciclopropiltrtmel hilamoniu	nu.ss"	517
(-MwiBl l/?.2/O*Iodură de acetoxiciclopropiltrimeihykiniiiiontum	455"	

" Beckett . A. H .ct ul Nature 189 : 671 .
O apă. PI : Pharmacol. Ret 1.1:4 1961.
' BeBcau, B.. si Purancn. J.: J. Med. Chern. 6.235-328.1963.
J Armstrong. P. D. Cannon. JG. și Long. J. P: Nature 220:65-66.1968

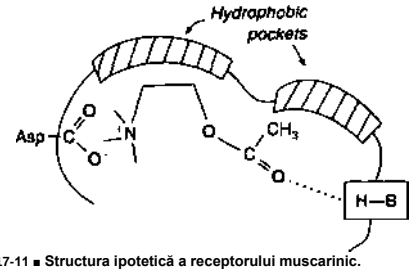


Figura 17-11 ■ Structura ipotetică a receptorului muscarinic.

Relaţii structura-activitate

Deși receptorii muscarinici au fost donați și secvențele de aminoacizi sunt cunoscute, structurile lor tridimensionale rămân nerezolvate. Astfel, nu este posibil să se utilizeze aceste informații singure pentru a proiecta molecule specifice de medicament. Oamenii de știință încă folosesc teste farmacologice și biochimice pentru a determina cerințele structurale optime pentru activitate. ACh este o moleculă relativ simplă. Chimia și ușurința de testare pentru activitatea biologică a ACh au permis producerea și studierea a numeroși derivați chimici lo. Modificările asupra moleculei pot fi împărțite în trei categorii: gruparea oniu, funcția esterului și fragmentul de colină.

Gruparea oniu este esențială pentru activitatea intrinsecă și contribuie la afinitatea moleculei pentru receptori, parțial prin energia de legare și parțial datorită acțiunii sale ca grup de detectare și dirijare. Datele de modelare moleculară arată că locul de legare este un reziduu de acid aspartic încărcat negativ în a treia dintre cele șapte trans helixele membranare ale receptorului muscarinic.' [6] Buzunarele hidrofobice sunt situate în elice4.5.6. și 7 a receptorului muscar inic (Fig. 17-11).' [7] Grupa trimetilamoniu este fragmentul funcțional optim pentru activitate, deși sunt cunoscute unele excepții semnificative (de exemplu, pilocarpină, linia areco, nicotină și oxotremorină). Fosfoniul, sulfoniul, izosterii de arsenoniu sau substituenții mai mari decât metil pe azot măresc dimensiunea fragmentului de oniu, produc difuzia sarcinii pozitive și interferează steric cu interacțiunea adecvată medicament-receptor, rezultând o activitate scăzută (Tabelul 17-4).

Gruparea ester din ACh contribuie la legarea compusului de receptorul muscarinic din cauza formării legăturilor de hidrogen cu reziduurile de treonină și asparagină la nivelul receptorului. O comparație a activității colinergice a unei serii de compuși de alchiltrimetilamoniu (R-N'(CHi). R = C|-C $_{u}$] arată n-amiltrimclhylamonium.' [8] care poate fi considerat a avea o dimensiune și o masă similare cu cele ale ACh și a fi cu o magnitudine mai slabă ca un agonist muscarinic. Studierea unei serii de săruri de n-alchiltrimelilamoniu a arătat că, pentru o activitate muscarinică maximă, grupul de amoniu cuaternar ar trebui să fie urmat de un lanț de cinci atomi: aceasta a fost denumită *regula celor cinci atomi.*

Scurtarea sau prelungirea lanțului de atomi care separă gruparea ester de porțiunea oniu reduce activitatea muscarinică. O substituție a fragmentului de colină scade atât activitatea nicotinica, cât și cea muscarinică, dar *activitatea* muscarinică este scăzută într-o măsură mai mare. Activitatea nicotinica este redusa intr-un grad mai mare prin substituirea carbonului *P.* Prin urmare, acetil sau-metilcolină. deși mai puțin puternic decât ACh. are mai multă activitate nicotină decât muscarinică . în timp ce acetil-)S-metilcolină (metacolină) prezintă

TABELUL 17-4 Activitatea sărurilor de acetoxietil oniu: raporturi molare echipotente în raport cu acetilcolină

$CH_3COOCH_2CH_2$	Tensiune arterială pisică	Intestin	Broască Inimă
N,Mc> N' Mc-H	1 50	1 (Rahhit) 40	1 50
N * MeH-	500	1000	500
NHi	2000	20.000	40.000
N'McjEl	3	2,5 (cobai)	2
N McEt $_{a}$	400	700	1500
N * Eh	2000	I7IXI	10.000'
N PMc>	13	12 (lepure)	12
As'Mci	66	90	83
Sunt eu. N	50 d = 1,47 A	30 (cobai) d ' = 2,4 A	96
P	1,87	3.05	
S	1,82	—	
Topor	1,98	3.23	

Date an? din Barlow. K. B„ Introduction to Chemical Pharmacology. Londra. Methuen and Co. |1W. Wehh, AD„ and Roepkc. MH: I. Pharmacol, Iisp. Thcr. 55:1IX. I'IWiSldik. K 1... Mchillc. KJ and Oldham. FK; J. Pharmacol. Exp. 1 p. și Ing. R Br, J. Pharmacol 4:1949, R„ Kordik.

„Reduce* efectul acetilcolinei

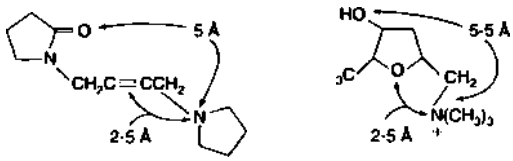


Figure 17-12 ■ Comparison of the geometries of oxotremo- nne and muscarine.

activitate mai muscarinică decât nicotină. Hidroliza de către AChE este mai afectată de substituțiile de pe *f3* decât de carbonul *a* . Rata de hidroliză a acetil/3-metilacetilcolinei racemice este de aproximativ 50% din cea a ACh: acetil *a* ACh racemic este hidrolizat cu aproximativ 90% la fel de repede.

Oxotremorină. **Oxotrcmorina I l-(-pirolidono)-4-pirrolidin-2-butinc) a fost considerată ca un stimulent muscarinic al SNC. Acțiunea sa asupra creierului produce tremurături la animalele experimentale. Crește nivelul creierului de ACh la șobolani cu până la 40% și a fost studiat ca medicament în tratamentul bolii Alzheimer. Deși studiile anterioare au sugerat că această abordare de creștere a nivelurilor de ACh pentru a trata boala Alzheimer este utilă, această credință a fost foarte contestată de mulți cercetători. Cu toate acestea, oxotrcmorina. ca ag onist colinergic . facilitează stocarea în memorie. [4] „Aceste descoperiri au servit ca piste importante în dezvoltarea agenților utili în tratarea bolii Alzheimer. Deși posedă grupuri care nu apar în alți agenți muscarinici foarte activi, conformația *traseelor* oxotremorinei arată că distanțele dintre posibilii centri activi corespund cu (+)-muscarină (Fig. l7-l2). [41]**

Arecolina. **Arecolina este un alcaloid obținut din semințele de nucă de betel *(Areca catechu).* Timp de mulți ani, nativii din Indiile de Est au consumat nuca de betel ca o sursă de substanță care creează euforie.**

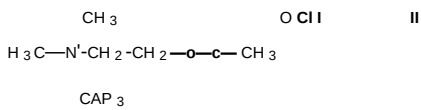
ANTAGONISTI DE RECEPTOR CHOUNERGIC

Caracterizarea receptorilor muscarinici poate fi extinsă acum dincolo de observațiile farmacologice asupra sistemelor de organe (de exemplu, mușchi netezi, inimă) pentru a determina relațiile structură-activitate. Constantele de disociere ale antagoniştilor din experimentele de legare a radioligandului asupra diferiților receptori muscarinici au jucat un rol major în identificarea acestor receptori şi selectivitatea antagoniştilor față de cele cinci subtipuri de receptori muscarinici. Antagoniștii cu afinitate mare pentru un receptor și o afinitate scăzută pentru celelalte patru tipuri de receptori sunt foarte puțini. cu toate acestea, și mulți antagoniști se leagă de mai multe subtipuri cu afinitate egală. Receptorii Mi au fost identificați ca fiind cei cu afinitate mare pentru pirenzepină și afinitate scăzută pentru un compus precum AF-DX 116. Pirenzepine poate distinge între Mi și M2-Mi. sau Ms hut are afinitate semnificativă pentru receptorii Mi. Himbacina poate face distincția între receptorii M și Mj. Mcthoctraminc. o poli- metilenetctnunina. nu doar discriminează între

Receptorii Mi și M- dar are și selectivitate bună pentru M ; receptorii muscarinici. Receptorii Mj se leagă de AF-DX 116 și galaminc. un agent de blocare neuromusculară. Receptorii M> au o afinitate mare pentru 4-difcnylaceloxi-Af-melilpipendină (4-DAMP) și hexahidrosiladifcnidol (HHSiD), dar prezintă, de asemenea, afinitate pentru receptorii Mt și Ms. [21] Tropicamidr a fost raportat a fi un antagonist presupus al receptorului Ma. Figura 17-13 include structuri ale unor antagoniști de subtip de receptor.

Produse

Clorura de acetilcolina. **Clorura de ACh exercită un puternic efect de stimulare asupra sistemului nervos parasimpatic S-a încercat utilizarea sa ca agent colinergic, dar durata sa de acțiune este prea scurtă pentru efecte susținute, din cauza hidrolizei rapide de către esteraze și a lipsei de specificitate atunci când este administrată pentru efecte sistemice. Este un deprimant cardiac și un vasodilatator eficient. Stimularea vagului si a sistemului nervos parasimpatic produce o actiune tonica asupra muschilor netezi si induce un flux din glandele salivare si lacrimale. Efectul său cardiac-depresiv rezultă din *(a)* un efect cronotrop negativ care determină scăderea ritmului cardiac și *(b)* un act inotrop negativ. asupra mușchiului cardiac care produce o scădere a forței contracțiilor miocardice. Acțiunea vasodilatatoare a ACh este în primul rând asupra arterelor și arteriolelor, cu efect distinct asupra sistemului vascular periferic. Constricția bronșică este un efect secundar caracteristic atunci când medicamentul este administrat sistemic.**

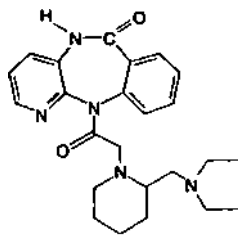


Clorura de acetilcolina

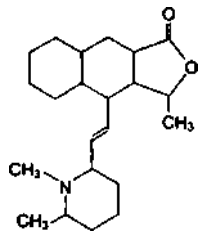
Unul dintre cei mai eficienți antagoniști ai acțiunii AO este atropina, un antagonist muscarinic nonselcctiv. Atropina blochează efectul depresiv al ACh asupra mușchiului cardiac ar: producerea acestuia de vasodilatație periferică (adică se simte d muscarinic) dar nu afectează contractul muscular scheletic (adică efectul nicotinic) produs.

Clorura de ACh este o pulbere higroscopică disponibilă! [1] un amestec cu manitol care trebuie dizolvat într-un recipient steril pentru injectare cu puțin timp înainte de utilizare. Il este un mioti cu actiune scurta. când este introdus în camera anterioară a ochiului şi i, util mai ales după operația de cataractă în timpul plaicmct de suturi. Când se aplică local pe ochi. are linl: valoare terapeutică din cauza pătrunderii slabe a corneei nJ hidroliză rapidă de către AChE.

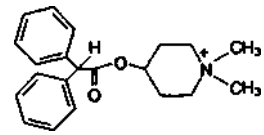
Clorura de metacolină, USP. **Clorura de metacolină: clorură de actil-/3-inetilcolin sau (acetat de clorură de 2-hidroxipropiltn melilamoniu, este esterul acetilic al metilcolinei. Spre deosebire de ACh. metacolina are suficientă flexibilitate în organism pentru a da stintl parasimpatic susţinut).**



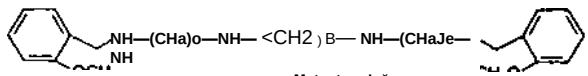
AF—DX 1t6



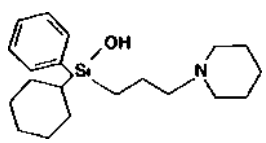
Himbaclne



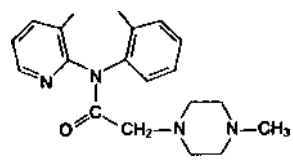
4-UMID



Metoctramină



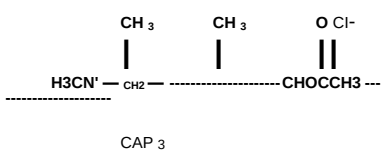
Hexahidrosiladifenidol



Pirenzeplne

Figura 17-13 ■ Structurile chimice ale antagoniştilor muscarinici parţial selectivi.

leu. Această acţiune este însoţită de puţin (l/KXX) cea a ACh) sau deloc efect nicotinic.



CAP 3

Clorura de metacotină

Mcthacholina poate exista ca enantiomeri (.S') şi *(Rl* . Deşi substanţa chimică este utilizată ca amestec racemic, activitatea sa muscarică rezidă în principal în izomerul (S). Raportul AVISl al potenţei muscarinici pentru aceşti enantiomeri este >1.

i +)-Acetil-(.S)-)3-nietilcolina este hidrolizată de AChE. •întrucât izomerul (/?)(-) nu este. (-)-Acetil-(/?)-/J-nietil- .s'linc este un inhibitor slab competitiv *(Kj.* 4 x 10 ^{4} M) 4 AChE obţinut din organul electric al celului *(Electro- ?mis electricus).* Viteza de hidroliză a izomerului (SM+) >aproximativ 547< cea a ACh. Această rată compensează probabil orice asociere (afinitate) scăzută din cauza fl-

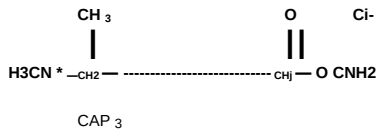
melil cu situsul receptorului muscarinic şi poate conta pentru faptul că ACh şi (4-)-acetil-^-metilcolină au potenţe muscarinice echimolare in vivo. (-)-Acetil-(R)-j8-melilcolina inhibă slab AChE şi întăreşte uşor activitatea muscarinică a izomerului (5|l +) în amestecul racemic de acetil-^-metilcolin.

În hidroliza acetil a- şi /J-metilcolinelor. cele mai mari efecte inhibitoare stereochimice apar atunci când colina este substituită în poziţia fl. Acest lucru pare să fie valabil şi pentru inhibitorii organofosforici. Izomerii (/?)(-) şi (5)(+) ai acetil-rr-metil(colinei) sunt hidrolizaţi la 78 şi respectiv 97% din rata ACh.

Clorura de metacolină apare sub formă de cristale incolore sau albe sau sub formă de pulbere cristalină. Este inodor sau are un miros uşor şi este foarte deliquescent. Este liber solubil în Waler, alcool sau cloroform, iar soluţia sa apoasă este neutră faţă de turnesol şi amar. Este hidrolizat rapid în soluţii de linii alcaline. Soluţiile sunt relativ stabile la încălzire şi se vor păstra cel puţin 2 sau 3 săptămâni când sunt refrigerate pentru a întârzia creşterea mucegaiurilor.

Carbachol. Carbamatul de clorură de colină este nespecific în acţiunea sa asupra subtipurilor de receptori muscarinici. Farmaco-
logică a carbacolului este similară cu cea a ACh. Este un ester al colinei şi astfel posedă atât proprietăţi muscarinici, cât şi nicotinice prin stimularea receptorilor colinergici. De asemenea, poate acţiona indirect prin promovarea eliberării ACh şi prin activitatea sa slabă anticolinesterazică. Carbachol formează un ester carbamil în situsul activ al AChE. care se hidrolizează mai lent decât un ester acetilic. Această rată de hidroliză mai lentă reduce cantitatea de enzimă liberă şi prelungeşte durata ACh în sinapsă. Carbacholul stimulează, de asemenea, ganglionii autonomi şi provoacă contracţia muşchilor scheletici, dar diferă de un adevărat agent muscarinic prin faptul că nu are activitate cardiovasculară, în ciuda faptului că pare să afecteze receptorii $_{M2}$. [42]

Carbacholul este un miotic şi a fost utilizat pentru a reduce tensiunea intraoculară a glaucomului atunci când nu se poate obţine un răspuns cu pilocarpină sau neostigmină. Penetrarea corneei este slabă, dar poate fi îmbunătăţită prin utilizarea unui agent de umectare în soluţia oftalmică. În plus faţă de utilizarea locală pentru glaucom, carbacolul este utilizat în timpul intervenţiilor chirurgicale oculare, când este necesară o mioză mai prelungită decât se poate obţine cu clorura de ACh.



CAP 3

Clorura de carbacol

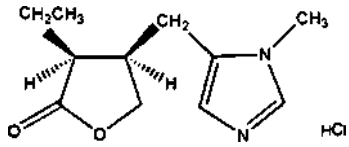
Carbacholul diferă chimic de ACh prin stabilitatea sa la hidroliză. Gruparea carbamil a carbacolului scade electrofilia carbonilului şi. astfel, poate forma structuri de rezonanţă mai uşor decât poate ACh. Rezultatul este că carbacholul este mai puţin susceptibil la hidroliză şi. prin urmare, mai stabil în soluţii apoase.

Clorura de betancol, USP. Bethancchol. carbamat de clorură de /3-mctil-colinc. (2-hidroxipropi 1 > carbamat de clorură de trimetilamoniu, clorură de carbamilmetilcolinc (Urecholinc), este nespecific în acţiunea sa asupra subtipurilor de receptori muscarinici, dar pare a fi mai eficient în a provoca acţiunea farmacologică a receptorilor M 3. [45] Are proprietăţi farmacologice asemănătoare cu cele ale metiletillinerelor şi metiletilene. Activitatea nicotină este inactivată mai lent de AChE in vivo decât este un ester carbamilic şi este de aşteptat să aibă stabilitate în soluţii apoase similare cu cea a carbacolului .

Utilizarea principală a clorurii de betancol este în ameliorarea retenţiei urinare şi a distenţiei abdominale după intervenţie chirurgicală. Medicamentul este utilizat pe cale orală şi prin injecţie subcutanată. Nu trebuie administrat niciodată prin injecţie intramusculară sau intravenoasă din cauza pericolului de suprastimulare colinergică şi pierderea acţiunii selective. Administrarea corectă a medicamentului este asociată cu toxicitate scăzută şi fără efecte secundare grave. Clorura de betancol trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii astmatici; atunci când este utilizat pentru glaucom, produce dureri de cap frontale din constricţia muşchiului sfincter din ochi şi din spasmele muşchilor ciliari. Durata sa de acţiune este de o oră.

Clorura de betanecol

Clorhidrat de pilocarpină, USP. Monoclorhidratul de pilocarpină este clorhidratul unui alcaloid obţinut din foliole uscate de *Pilocarpus jaborandi* sau *P. microphylltis,* în care apare în proporţie de aproximativ 0,5% împreună cu alcaloizi.



Clorhidrat de pilocarpină

Apare sub formă de cristale incolore, translucide, inodore, slab biller, care sunt solubile în apă (1:0,3). alcool (lill.a! cloroform (1:360). (În acest capitol, o solubilitate exprimă: ca 1:360 indică faptul că l g este solubilă în 360 mL din soluţia dizolvată la 25°C. Solubilităţile la alte temperaturi sunt astfel indicate ■ Il este higroscopic şi afectat de lumină; soluţiile sale pot fi sterilizate la alcalinitate prin autoclavizare. pentru a da acidul hidroxilic inactiv din punct de vedere farmacologic (epimerul catalizat de bază la poziţia grupului etil) are loc într-o măsură apreciabilă şi este o altă cale majoră de [degradare] .

Pilocarpina este un agonist nesclcctivc asupra muscarinii. receptori. În ciuda acestui fapt, se pare că acţionează asupra M, receptorii ii muşchiului neted pentru a provoca contracţii în intestin. trahee şi ochi. [45 , 46] În ochi. produce constricţie pupilară (tre sis) şi un spasm de acomodare. Aceste efecte sunt valabile în tratamentul glaucomului. Constricţia pupilei mJ spasmul muşchiului ciliar reduce tensiunea intraoculară h stabilind un drenaj mai bun al lichidului ocular prin tacul lui Schlemm, situat în apropierea colţului irisului şi cornului Pilocarpina este utilizată ca soluţie de 0,5 până la 0,6% (adică de săruri tlx) în tratarea glaucomului. Efectele sistemice includ transpiraţia copio, salivaţia şi secreţia gastrică.

Nitrat de pilocarpină, USP. Mononitratul de pilocarpină este un curs, deoarece cristalele albe strălucitoare care nu sunt higroscopice sunt sensibile la lumină. Este solubil în apă (1:4) şi uknh (1:75), dar insolubil în cloroform şi eter. Soburile apoase sunt uşor acide pentru turnesol şi pot fi sterilizate în autoclavă. Alcaloidul este incompatibil cu ioduri alcaline, nitrat de argint şi reactivi care precipită ilhB

Inhibitori de colinesteraza

Există două tipuri de colinesteraze la om. AChErJ butirilcolinesteraza (BuChE). Tlic colinesterascsdifwr locaţia lor în corp şi specificul lor de substrat-

TABLE 17-5 Hydrolysis of Various Substrates by AChE and BuChE

	AChE		BuChE	
Enzyme Substrate	**Source**	**Relative Rate***	**Source**	**Relative Rate***
Avctykiholinc	Human or bovine RBC	HX)	Human or horse plasma	100
Aeciyhhiocholinc	Bovine RBC	149	Horse plasma	407
Avdyl-B'mcthylcbolinc	Bovine RBC	IK	Horse pltunia	0
hoptonykholinc	Human RBC	80	Horse plasma	170
Huiyok-holinc	Human RBC	2.5	Horse plasma	250
Buiytyllhiocbolinc	Bovine RBC	0	Horse plasma	590
Benzo) Icholinc	Bovine RBC	0	Horse plasma	67
FAyl acetate	Human RBC	2	Human plasma	I
*>Dimcthy1butyl acetate	Human RBC	60	Human plasma	35
?<hlnrocthyl acetate	Human RBC	37	Human plasma	10
lwniyl acetate	Human RBC	24	Horse plasma	7
luumyl propionate	Human RBC	10	Horse plasma	13
lwmyl butyrate	Human RBC	1	Horse plasma	14

WjSed Irvin Hcalli. D. F Oi^noiilithiilxxu[1]- Poisons—AiHidiolincMcraso amt Related Compound[1]». New York Pergamon Press. |%l. ' Relative rales at nppnnhiuldy optimal substrate concentration: rale with acetylcholine - 100.

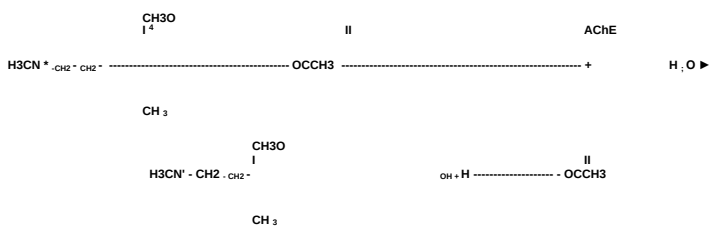
AChE este asociat cu suprafața exterioară a celulelor gliale din sinapsă și catalizează hidroliza ACh în colină și acid acetic. Inhibarea AChE prelungește durata neurotransmițătorului din joncțiune și produce efecte farmacologice similare cu cele observate atunci când ACh este administrat. Acești inhibitori sunt gonişti colinergici cu acțiune indirectă. Inhibitorii AChE au fost utilizați în tratamentul miasteniei gravis, atoniei în tractul gastrointestinal și glaucomului. Ele au fost, de asemenea, folosite ca insecticide agricole și gaze de linie. Mai nou, au primit atentie ca tratamente \\mptoinatie dntg la pacientii care sufera de boala Alz-Irimer. [47]

BuChE (pscudocholincstera.se) este localizat în plasma umană. Deși funcția sa biologică nu este clară, are proprietăți catalitice similare cu cele ale AChE. Specificitatea substratului este hroadcr (Tabelul 17-5). și poate hidroliza esterii dietetici și moleculele medicamentoase din sânge.

Trei grupări chimice diferite, acetil, carhamil. şi fosforil, pot reacționa cu situsul esteratic al AChE. Deși reacțiile chimice sunt similare, parametrii cinetici pentru fiecare tip de substrat diferă și au ca rezultat diferențe între toxicitate și utilitate.

Etapa inițială în hidroliza ACh de către AChE este o formare reversibilă a complexului enzimă-sustrat. Rata de asociere (£ + 1) și viteza de disociere (AJ sunt relativ mari. Complexul enzimă-substrat. E_A-ACh. poate forma, de asemenea, un intermediar acetil-enzimă la o viteză (k?) mai lentă decât ratele de asociere sau de disociere. Linia Cho este eliberată din acest complex odată cu formarea intermediarului actil-enzy. Acest intermediar este regenerat. enzima liberă și acidul acetic.

Studiile cinetice cu diferite substraturi și inhibitori sugerează că centrul activ al AChE constă din mai multe domenii majore: un situs anionic, la care se leagă gruparea trimetilammoniu ; un situs esteratic, care determină hidroliza porțiunii esterice a ACh; și situsuri hidrofobe, care leagă substraturile arii. alți liganzi neîncărcați și porțiunea alchil a fragmentului acil al ACh. Există, de asemenea, un situs anionic periferic, îndepărtat cu cel puțin 20 À din acest centru activ, care reglează alosteric activitatea la locul esteratic. [4] " Se credea că situsul anionic a fost format de gruparea y-carboxilat a unui reziduu de acid glutamic. [4] " hut more



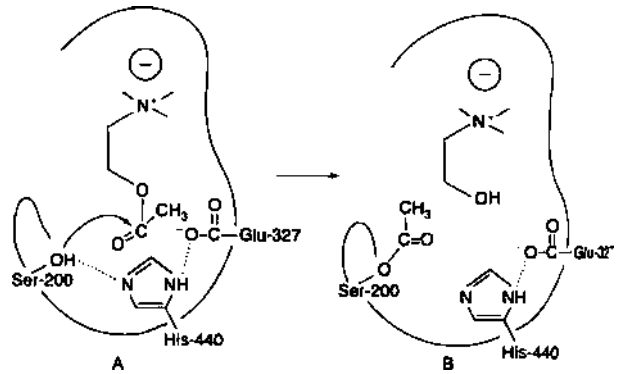


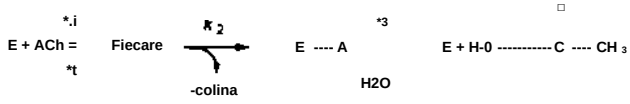
Figura 17-14 ■ **Mecanismul hidrolizei ACh de către AChE. A. Complexul reversibil ACh-AChE . B. Acetilarea situsului esteratic. C Hidroliza generală catalizată de baze a enzimei acetilate. D. Enzima liberă.**

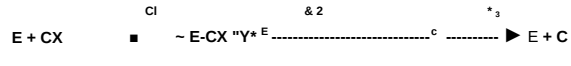
studii recente sugerează că fragmentele aromatice ale -reziduurilor de triptofan și fenilalanină leagă gruparea cuaternară de amoniu a ACh în situsul anionic prin interacțiuni cation- *tr* . [6] Locația și organizarea spațială în situsul esteratic de către reziduuri de serină, histidină și acid glutamic constituie situsul esteratic. Triada acestor resturi de aminoacizi contribuie la eficiența catalitică ridicată a AChE (Fig. 17-l4). [5]'

AChE atacă substratul ester printr-un hidroxil serină . formând un complex acil-enzimă covalent. Serina este activată ca nucleofil de acidul glutamic și reziduurile de histidină care servesc ca rezervor de protoni pentru a ataca carbonul carbonil al ACh. Colina este eliberată, lăsând reziduul de serină acetilată pe enzimă. Intermediarul acetil-enzimei
ate este scindat printr-un mecanism general de cataliză a bazelor pentru a genera enzima liberă. Viteza str de deacetilare este indicată prin *kx*

Carbamații precum carbacolul sunt, de asemenea, capabili să servească 1 substrat pentru AChE. formând o enzimă carbamilată tutu mediate (EC). Viteza de carbamilare *(k :)* este mai lentă tic. viteza de acetilare. Hidroliza *(ky,* decarbamilatul intermediarului enzimei curbaniil este IO de [7] ori mai mare decât cea a omologul său acetil. Rata mai lentă a hidrobv limitează capacitatea funcțională optimă a substraturilor carbamate de AChE «11» de a fi inhibitor semireversibil, i AChE.

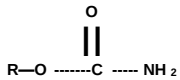
În mecanismul de mai sus, *k^*, este limitatoare de viteză. Ploaia depinde nu numai de natura fragmentului de alcool din th



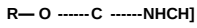


unde CX = substrat carbamilant

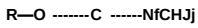
ester dar şi asupra tipului de ester carbamilic. Esteri ai acidului autobamic



sunt agenți de carbamilare mai buni ai AChE decât metilcar bamilul



și analogi diniethylcarbamyl. [5]



Esterii organofosforici ai compuşilor selectaţi pot, de asemenea, esterifica restul serină din situsul activ al AChE. Viteza de hidroliză (ft) a serinei fosforilate este extrem de lentă, iar hidroliza la enzima liberă şi derivatul acidului fosforic este atât de limitată încât inhibarea este considerată ireversibilă . Acești compuşi organofosforici sunt utilizaţi în tratamentul glaucomului, ca insecticide agricole şi. de multe ori, ca gaze nervoase în război şi bioterorism. În cele din urmă, unele au fost sau sunt în prezent evaluate pentru utilizare împotriva bolii Alzheimer. Tabelul 17-6 prezintă - potențele relative ale mai multor inhibitori de AChE.

Inhibitori reversibile

Fizostigmină, USP. **Fizostigmina este un alcaloid obținut din sămânța uscată coaptă de *Physostigma venenosttm.* Apare sub formă de pulbere albă, inodoră, microcristalină, uşor solubilă în apă şi liber solubilă în alcool, cloroform şi uleiurile fixate. Alcaloidul, ca bază liberă, este foarte sensibil la căldură, lumină, umiditate şi baze, suferind o descompunere rapidă. În soluție se hidrolizează la acid metil carbamic şi cscrolină. niciuna dintre acestea nu inhibă AChE. Eserolina este oxidată la un compus roşu, rubrescrina. [5] şi apoi descompuse în continuare în albastru eserin şi maro eser ine. Adăugarea de sulfit sau acid ascorbic previne oxidarea fenolului, cscrolinei. a rubrescrinc. Cu toate acestea, are loc hidroliza, iar fizostigmina este inactivată. Soluțiile sunt cele mai stabile la pH 6 şi nu ar trebui să fie niciodată sterilizate prin căldură.**

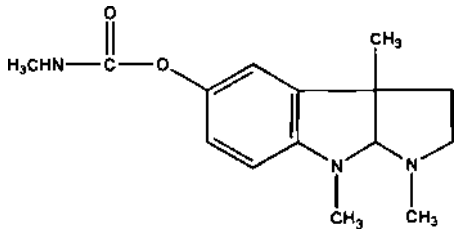
TABELUL 17-6 Constante de inhibiție pentru potența anticolinesterazei a inhibitorilor de acetilcolinesterază

Inhibitori reversibili și semireversibili	X, (M)
Ambenonimn	4,0 X |() "
Carbite hoi	1,0 x |() *
Dcmecirium	1,0 X io "'
Edrofoniu	3,0 X 10 [1]
Neostigminä	1,0 X 10 [7]
Fizostigminä	1.0 X IO "
piridostigminä	4,0 x până la [7]
Inhibitori ireversibili	**X 2 (mol/min)**
koHurophate	1,9 X KT
Echolhiofat	1,2 x Kp
Paraoxon	|| x nr
Sarin	6,3 X |0 [7]
TeUacthylpyrnphospbute	2,1 x 10"

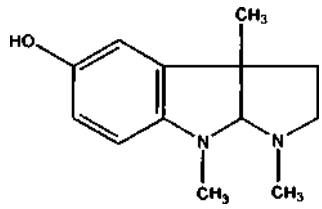
Fizostigmina este un agent carbamilant relativ slab al AChE şi este adesea considerat un inhibitor reversibil al enzimei. Proprietățile sale de inhibare a colinesterazei variază în funcție de pH-ul mediului (Fig. 17-15). Acidul conjugat al fizostigminei are un pK„ de aproximativ 8. iar pe măsură ce pH-ul soluției este scăzut, mai mult este prezent în forma protonată. Inhibarea colinesterazei este mai mare în mediul acid, ceea ce sugerează că forma protonată contribuie la activitatea inhibitoare precum şi la carbamilarea acesteia a enzimei.

Fizostigmina a fost folosită mai întâi ca aplicare topică în tratamentul glaucomului. Proprietățile sale de solubilitate în lipide permit o absorbție adecvată din bazele de unguent. Este utilizat sistemic ca antidot pentru intoxicația cu atropină şi alte medicamente anticolinergice prin creşterea duratei de acțiune a ACh la situsurile colinergice prin inhibarea AChE. Mina Physostig . împreună cu alte medicamente colinomimetice care acționează în SNC. a fost studiat pentru utilizare în tratamentul bolii Alzheimer. [54] Colinomimcticii care sunt utilizați în prezent sau care au fost evaluați recent în tratamentul bolii Alzheimer includ donepczil. galantamina, metrifo-

unde PX = substrat de fosforilare

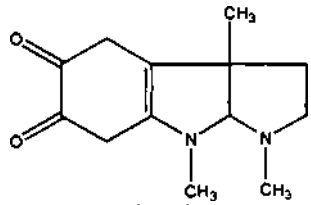


Fizostigmină



Eserollne

(0)



albastru eserine

eserina maro

Rubreserlne

nate, rivasligminc. și tacrină. [47] Se anticipează că această listă va continua să crească pe măsură ce etiologia acestei boli devine mai bine înțeleasă.

Salicilat de fizostigmină, USP. Salicilatul de fi sostigmină (salicilat de eserină) poate fi preparat prin neutralizarea unei soluții eterice de alcaloid cu o soluție eterică de acid salicilic. Excesul de acid salicilic este îndepărtat din produsul precipitat prin spălarea acestuia cu eter. Saliciul târziu este mai puțin delicvescent decât sulfatul.

Salicilatul de fizostigmină apare ca o pulbere cristalină albă, strălucitoare, fără miros, care este solubilă în apă (1:75). alcool (1:16). sau cloroform (1:6) dar mult mai puțin solubil în eter (1:250). La expunerea prelungită la aer și lumină,

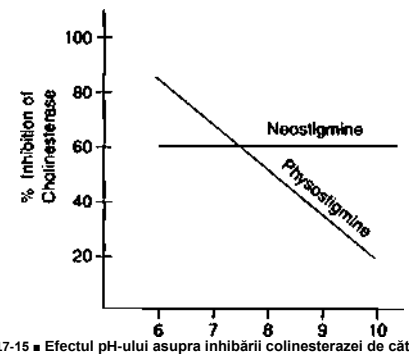
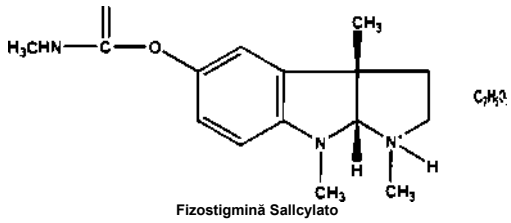


Figura 17-15 ■ Efectul pH-ului asupra inhibării colinesterazei de către fizostigmină și neostigmină.

cristalele devin roșii. Roșul poate fi îndepărtat prin spălarea cristalelor cu alcool, deși acest lucru provoacă și pierderea compusului. Soluțiile Aquenus sunt neutre sau ușor acide și capătă un colnralion roșu după o perioadă. Colorarea poate fi luată ca un indice al pierderii activității snlulinelor de fizostigmină.



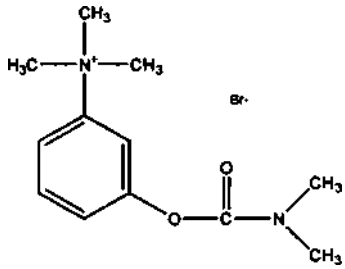
Fizostigmină Sallcylato

Soluțiile de salicilat de fizostigmină sunt incompatibile cu reactivii uzuali care precipită alcalnide (alcalii și cu săruri de fier. Incompatibilitatea apare și cu clorura de benz.il koniu și agenții aferenti de scăpare din cauza ionului salicilat de lie).

Sulfat de fizostigmină, USP. Physostigmine sulfa: apare sub formă de pulbere microcristalină, inodoră, care i- delicvescentă în aerul umed. Este solubil în Waler (1:4). ikiH (1:0,4). și eter (1:1200). Are avantajul față de: sare salicilat de a fi compatibil în soluție cu clorură de bcnzalko nium și compuși înrudiți.

Bromură de neostigmină. Bromură de nenstigmină, (bromură de ni-hidroxifeniDtrimetilamoniu dimctylcark

Mate sau esterul dimetilcarbamic al bromurii de 3-hidroxifeniltrimetilamoniu (bromură de Prostigmină), este utilizat ca antidot la medicamentele blocante neuromusculare nedepolarizante și în tratamentul miasteniei gravis. Apare sub formă de pulbere cristalină, amară, inodoră, albă. Este solubil în apă și alcool. Cristalele sunt mult mai puțin higroscopice decât cele de neostigmină metilsulfatc și astfel pot fi utilizate în tablete. Soluțiile sunt stabile și pot fi sterilizate prin fierbere. Soluțiile apoase sunt neutre față de turnesol.



Bromură de neostigmină

Utilizarea fizostigminei, ca prototip al unui medicament parasimpatomimetic cu acțiune indirectă, a favorizat dezvoltarea stigmincului. în care o grupare trimctilamină a fost plasată *para* o grupare dimelilcarbamatc în benzen. S-a observat o mai bună inhibare a colinesterazei atunci când aceste grupuri au fost plasate *meta* unul față de celălalt, ca în neostigmină, un agent mai activ și mai util. Deși fizostigmina conține o grupare funcțională meta-)karbamat, a fost obținută o stabilitate chimică mai mare pentru hidroliză cu gruparea dimctilcarbamil din neostigmină. [35]

Neostigmina are un timp de înjumătățire de aproximativ 50 de minute după administrarea orală sau intravenoasă. Aproximativ 80% dintr-o singură doză intramusculară este excretată prin urină în 24 de ore; aproximativ 40% este excretat nemodificat, iar restul »se excretă sub formă de metaboliți. A neostigminei care ajunge la ficat. 98% este metabolizat în 10 minute la 3-hidroxi-feniltrimetil amoniu, care are activitate similară. dar mai slab decât neostigmina. Transferul său de la plasmă la celulele hepatice și apoi la bilă este probabil pasiv. Deoarece membranele celulare permit trecerea proteinelor plasmatice sintetizate în ficat în fluxul sanguin prin pereții capilare sau vasele limfatice, ele pot să nu prezinte o barieră în difuzarea aminelor cuaternare, cum ar fi neostigmina. Metabolismul hepatic rapid al neostigminei poate oferi un gradient descendent pentru difuzia continuă a acestui compus . [56] O anumită cantitate este hidrolizată lent de colinesteraza plasmatică.

Neostigmina are un mecanism de acțiune destul de similar cu cel al fizostigminei. Inhibă eficient colinesteraza a aproximativ lO'6 [M] concentrație. Activitatea sa nu variază în funcție de pH și, la toate intervalele, prezintă proprietăți cationice similare (Fig. 17-15). Mușchiul scheletic este, de asemenea, stimulat de neostigmină . o proprietate pe care fizostigmina nu o are.

Utilizările neostigminei sunt similare cu cele ale minei physostig, dar diferă prin prezentarea unei activități miotice mai mari, manifestări locale și sistemice mai puține și mai puțin neplăcute și stabilitate chimică mai mare. Cea mai frecventă aplicare a neostigminei este prevenirea atoniei musculaturii intestinale, scheletice și vezicii urinare. O utilizare importantă este în tratamentul

miastenia gravis, o afecțiune cauzată de un mecanism autoimun care necesită o creștere a concentrației de ACh în joncțiunea neuromusculară pentru a susține activitatea musculară normală.

***Neostigmină metilsulfat.* Neostigmină metilsulfatc. mctilsulfat de (ui-hidroxifcnil)trimctilamoniu dimelilcarbamatc sau esterul dimetilcarbamic al mctilsulfatului de 3-hidroxifcniltrimetilamoniu (metilsulfat de prostigmină). este o pulbere cristalină, amară, inodoră, albă . Este foarte solubil în apă și solubil în alcool. Soluțiile sunt stabile și pot fi sterilizate prin fierbere. Compusul este prea higroscopic pentru a fi utilizat sub formă solidă și, prin urmare, este întotdeauna utilizat ca injecție. Soluțiile apoase sunt neutre față de turnesol.**

CAP $_3$

H3CN'CH3 -------

I CH $_3$ OSO;,O

II / CH3

\H $_3$

Neostigmină metilsulfat

Sarea de metilsulfat este utilizată postoperator ca stimulent urinar și în diagnosticul și tratamentul miasteniei gravis.

***Bromură de piridostigmină, USP.* Bromidă de piridostigmină . Bromură de 3-hidroxi-l-mctilpiridiniu dimetilcarbamatc sau bromură de piridostigmină (Mestinon). apare ca o pulbere albă, higroscopică, cristalină, cu un miros plăcut, caracteristic. Este liber solubil în apă, alcool și cloroform.**

O

II / CH3

| \H $_3$

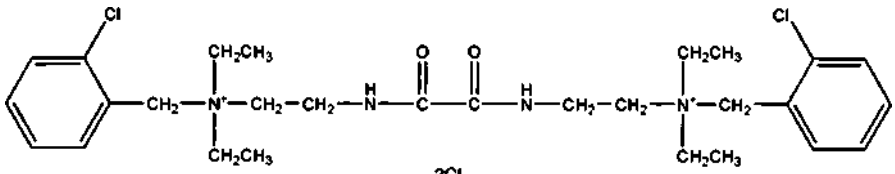
N* Br-

CH $_3$

Bromură de piridostigmină

Bromura de piridostigmină este cu aproximativ o cincime mai toxică decât neostigmina . Se pare că funcționează într-un mod similar cu cel al neostigminei și este cel mai utilizat agent anticolinesterazic pentru tratarea miasteniei gravis. Enzimele hepatice și colinesteraza plasmatică metabolizează medicamentul. Principalul metabolit este 3-hidroxi-N-metilpiridiniu. Piridostigmina administrată oral are un timp de înjumătățire de 90 de minute și o durată de acțiune între 3 și 6 ore.

***Clorura de ambenoniu.* Clorura de ambenoniu. |oxalilbis(iminoctilen)]bis[(o-clorbenzil)dictilamon-**



Clorura de ambenoniu

ium| diclorură (Clorura Mytclase), este o pulbere albă, inodoră, solubilă în apă și alcool, ușor solubilă în cloroform și practic insolubilă în eter și acetonă. Clorura de ambenoniu este utilizată pentru tratamentul myasthenia gravis la pacienții care nu răspund satisfăcător la neostigmină sau piridostigmină.

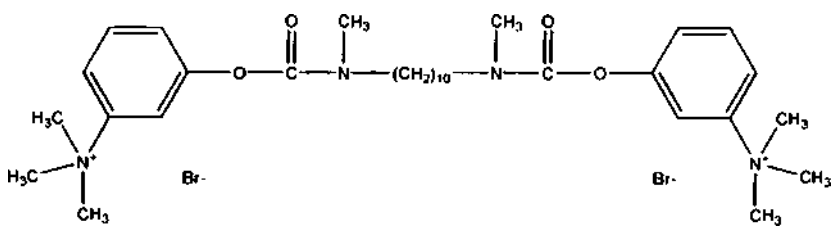
Acest medicament acționează prin suprimarea activității AChE. Are o durată de acțiune relativ prelungită și provoacă mai puține efecte secundare în tractul GI decât ceilalți agenți anticolinesterază. Cerințele de dozare variază considerabil . iar doza trebuie individualizată în funcție de răspunsul și toleranța pacientului. Datorită structurii sale cuaternare de amoniu, clorura de ambenoniu este absorbită slab din tractul GI. În doze moderate, medicamentul nu traversează bariera hematoencefalică. Clorura de ambenoniu nu este hidrolizată de colinesteraze.

Bromură de demecariu, USP. Bromură de demecar. bromură de (nr-hidroxifenil)trimclilamoniu, deca- metilcnebis|mctylcarbamat| (Humorsol), este diesterul bromurii de (m-hidroxifenil)trimetilamoniu cu de-
acid camethyleiic bistmctylcarbamic) și astfel este comparabil cu o moleculă de his-prostigmină.

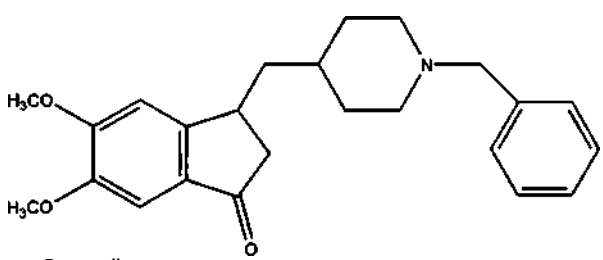
Apare sub formă de pulbere ușor higroscopică, solubilă în apă sau alcool. Soluțiile oftalmice ale medicamentului au un pH de 5 până la 7,5. Soluțiile apoase sunt stabile și pot fi sterilizate prin căldură. Eficacitatea și toxicitatea sa sunt comparabile cu cele ale altor medicamente puternice inhibitoare de anticolinesterază. Este un miotic cu acțiune prelungită utilizat pentru a trata glaucomul cu unghi larg și esotropia acomodativă. Efectul maxim apare la câteva ore după administrare, iar efectul poate persista zile întregi

Donepezil. Donepez.il. (±)-2,3-dihidro-5,6-diniel: oxi-2-[[1-(fenilinetil)-4-piperidinil]metil]-lW-indcn-l-onă (Aricept). denumit în mod obișnuit în literatură E2O2O, este un inhibitor reversibil al AChE. Il este indicat pentru tratamentul simptomelor bolii Alzheimer ușoare până la moderate. Donepez.il este legat în proporție de aproximativ 96% de proteinele plasmatice. cu un timp de înjumătățire prin eliminare de 70 de ore. Il este me tabolizat în principal de izoenzimele 2D6 și 3A4 ale il»; sistem P-450.

Clorura de Edrofoniu, USP. Clorura de edrofoniu. clorură de ctil(rn-hidroxifenil)dimetilamoniu (Ten silon). este un agent anticolinesterazic reversibil. Este amar și foarte solubil în apă și alcool. Injecția cu clorură de edrofoniu are un pH de 5,2 până la 5,5. La administrarea parenterală, edrofoniul are un debut mai rapid și o durată de acțiune mai scurtă decât neostigmina, piridostigmina sau ambenoniul. Este un agent anticurare specific și acționează în decurs de un minut pentru a atenua supradozajul de d-tubocurarinc. dimetil d-tubocura- rină.orgallaminc trietiodură.

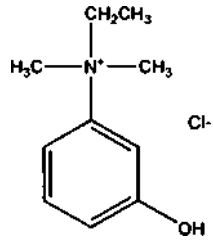


Demecarium Bromide



Donepezil

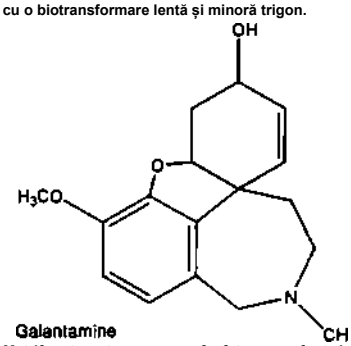
Medicamentul este, de asemenea, utilizat pentru a opri acțiunea oricăruia dintre aceste medicamente atunci când medicul dorește. Totuși, nu are nicio valoare în încetarea acțiunii agenților de blocare depolarizanți (adică necompetitivi), cum ar fi décamétoniul și succinilcolincul. Pe lângă - inhibarea AChE. clorura de edrofoniu are un efect colinomimetic direct asupra mușchilor scheletici, care este mai mare decât cel al majorității altor medicamente anticolinesterazice.



Clorura de Edrofoniu

Clorura de edrofoniu este legată structural de mctylsulfatc de mină neostig și a fost utilizată ca un potențial agent de diagnostic pentru miastenia gravis. Aceasta este singura boală neuromusculară degenerativă care poate fi ameliorată temporar prin administrarea unui agent anticolinesterazic. Clorura de edrofoniu duce la o creștere rapidă a forței musculare fără efecte secundare semnificative.

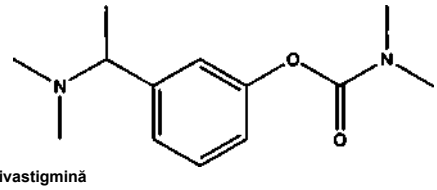
Galantamina. Galantamina. 4a.5.9.10.11.12-hexahi- drv-3-metoxi-l-metil-6W-benzofuro-(3a,3.2.ef]|2|-benz- vepin-6-ol (Nivalin. Reminyl), este un alcaloid extras din planta tuberoasă *Leucojumes* și Amarlidativum (Leucojumes) bulbii narcisului *Pseiuhmarcissus* este un inhibitor de colinesteraza reversibil care pare să nu aibă efect asupra butyryleholinester- M. În plus, acționează la locurile nicotinice, sporind și mai mult activitatea sa colinergică cu o biotransformare lentă și minoră trigon.



Galantamine

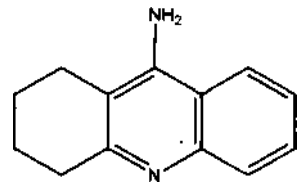
Metrifonat. Mctrifonate este un organofosfat care a fost dezvoltat inițial pentru a trata schistosomiaza sub numele comercial Bilarcil. Este un inhibitor ireversibil al colinesterazei cu o anumită selectivitate pentru BuChE față de AChE. Obține o inhibare susținută a colinesterazei prin - diclorvosul său noncnzimatic metabolit (DDVP). un organofosfat cu acțiune prelungită. Utilizarea sa în boala Alzheimer ușoară până la moderată a fost suspendată recent din cauza efectelor adverse experimentate de mai mulți pacienți în timpul evaluării clinice a acestui produs. Toxicitatea la joncțiunea neuromusculară este probabil atribuită inhibării de către medicament a esterazei neurotoxice, o caracteristică comună a organofosfaților.

Rivastigmină. Rivastigmina (Exelon. EA 713) este un inhibitor pseudoireversibil necompetitiv de carbamat al AChE. Deși timpul de înjumătățire este de aproximativ 2 ore, proprietățile inhibitoare ale acestui agent durează 10 ore din cauza disocierii lente a medicamentului de enzimă. FDA a aprobat utilizarea sa în boala Alzheimer ușoară până la moderată în aprilie 2000.



Rivastigmină

Clorhidrat de tacrină. Clorhidrat de tacrină. Clorhidrat de 1.2.3.4-tctrahidro-9-aminoacridină (THA. Cognex). este un inhibitor reversibil al colinesterazei care a fost folosit de câțiva ani în tratamentul bolii Alzheimer. Medicamentul a fost utilizat pentru a crește nivelurile de ACh la acești pacienți pe baza observațiilor din autopsii conform cărora concentrațiile de ChAT și AChE sunt reduse semnificativ în creier, în timp ce numărul de receptori muscarinici este aproape normal. Utilizarea medicamentului nu este lipsită de controverse . întrucât au fost raportate rezultate contradictorii asupra eficacității. [57, 58] Medicamentul a fost utilizat în demența Alzheimer ușoară până la moderată.



Clorhidrat de tacrină

Inhibitori ireversibili

Atât AChE, cât și BuChE sunt inhibate ireversibil de un grup de esteri fosforici care sunt foarte toxici (LD_{s}n pentru oameni este de 0,1 până la 0,001 mg/kg). Aceste substanțe chimice sunt otrăvuri pentru nervi și au fost folosite în război, în bioterorism. și ca insecticide agricole. TItcy permite ACh să se acumuleze la terminațiile nervoase și exacerbează acțiunile asemănătoare ACh. Compușii aparțin unei clase de esteri organofosforici. O formulă generală pentru astfel de compuși urmează:

unde R = alcoxi
R2 - alcoxil, alchil sau amină terţiară
X = un grup bun plecat
(de exemplu, F. CN. tiomalat, p-nitrofenil)

A este de obicei oxigen sau sulf, dar poate fi şi seleniu. Când *A* este altul decât oxigenul, este necesară activarea biologică înainte ca compusul să devină eficient ca inhibitor al colinesterazelor. Fosforotionaţii \R ‹ R : P(S)X\ au un caracter electrofil mult mai slab decât analogii lor de oxigen şi sunt mult mai slabe molecule care formează legături de hidrogen din cauza atomului de sulf. [5 '*] Activitatea anticolinesterazică a acestora este de 10 ori mai slabă decât analogii lor de oxigen. *X* este grupul care pleacă atunci când molecula reacţionează cu enzima. Grupurile fugare tipice includ fluor, nitril. şi/>-nitro-fenoxi. Grupările *R* pot fi alchil, alcoxi, arii, ariloxi sau amino. Partea *R* conferă lipofilitate moleculului şi contribuie la absorbţia acesteia prin piele.

Inhibarea AChE de către compusul organofosforic are loc în două etape, asocierea enzimei şi inhibitorului şi etapa de fosforilare, acilarea lo complet analogă de către substrat (Fig. 17-16). Stereospecificitatea se datorează în principal interacţiunilor dintre enzimă şi inhibitor la nivelul situsului estcratic.

Reziduul serină de la locul esteratie formează un ester fosforilic stabil cu inhibitorii organofosforici. Această stabilitate permite efectuarea unor studii de marcare [60 asupra acestei enzime şi a altor enzime (de exemplu, tripsina, chimotripsină) care au serin hidroxil ca parte a situsului lor activ.

Deşi insecticidele şi gazele nervoase sunt ireversibile în inhibitorii colinesterazelor prin formarea unui set fosforilat,

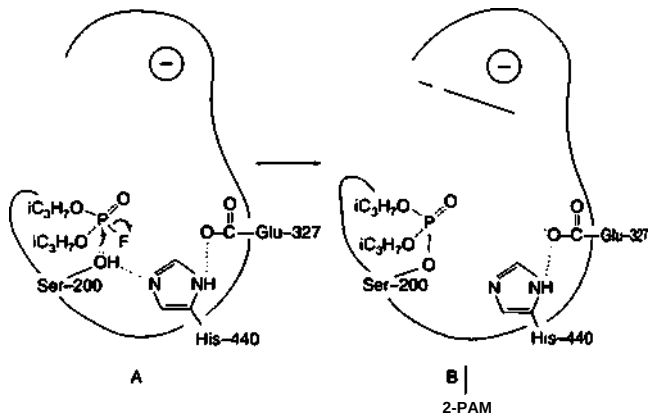
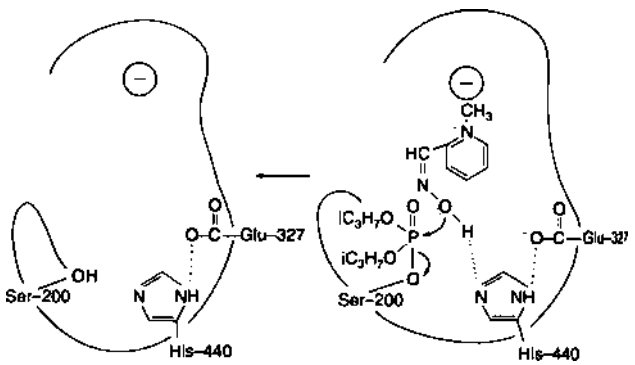


Figura 17-16 ■ Fosforilarea şi reactivarea colinesterazei. A. Fosforilarea serinei prin izofluorfat. B. Serină fosforilată la locul de esterație C. Atacul nucleofil asupra reziduului fosforilat de către 2-PAM. D. Enzima liberă.



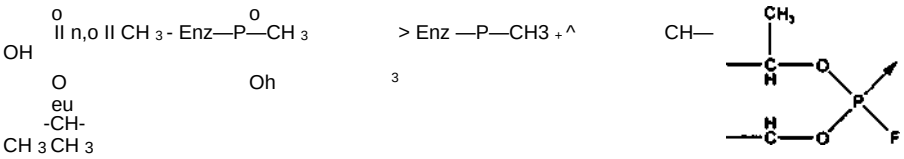


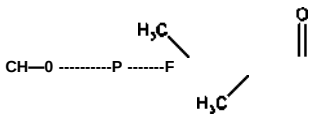
Figura 17-17 ■ Îmbătrânirea enzimei fosforilate.

În tot locul esteratic al enzimei, este posibilă reactivarea enzimei dacă se iau măsuri imediat după expunerea la aceste otrăvuri. Mai mulți compuși pot produce un atac nucleofil asupra enzimei fosforilate și pot provoca regenerarea enzimei libere. Substanțe precum colina, hidroxilamina. și acidul hidroxamic au condus la dezvoltarea unor reactivatori ai colinesterazei mai eficienți, cum ar fi acidul hidroxamic nicotinic și metiodură de piridin-2-aldoximă (2-PAM). Un mod de acțiune propus pentru reactivarea colinesterazei care a fost inactivat de izoOurophate de 2-PAM este prezentat în Figura 17-16.

Colinesterazele care au fost expuse la agenți de fosforilare (de exemplu, sarin) devin refractare la reactivarea de către reactivatorii colinesterazei. Procesul se numește *îmbătrânire* și are loc atât in vivo, cât și in vitro cu AChE și BuChE. Îmbătrânirea are loc prin hidroliza parțială a fragmentului fosforilat care este atașat la reziduul de serină la ritul esteratic al enzimei (Fig. I7-I7).

Esterii fosfatici utilizați ca agenți insecticizi sunt toxici și trebuie manipulați cu precauție extremă. Simptome de toxicitate: greață, vărsături, transpirație excesivă, salivație, mioză, bradicardie, tensiune arterială scăzută și dificultăți respiratorii, care este cauza obișnuită de deces.

Insecticidele organofosfate cu toxicitate scăzută, cum ar fi malathionul, provoacă în general otrăvire numai prin ingestia de doze relativ mari. Puralhion sau metilparalhion. cum oricum . provoacă otrăvire prin inhalare sau absorbție dermică. Deoarece acești compuși au acțiune atât de lungă, pot apărea manifestări toxice cumulative și venoase după câteva expuneri mici.



Sarin

Produse

Izofluorfat, U5P. **Izofluorfatc. diizopropilfosforfluoridat (Floropryl). este un lichid incolor solubil în apă până la 1,54% la 25°C. care se descompune pentru a da un pH de 2,5. Este solubil în alcool și într-o oarecare măsură în ulei de arahide. Este stabil în ulei de arahide pentru o perioadă de I an, dar se descompune în Waler în câteva zile. Soluțiile din uleiul de arahide pot fi sterilizate prin autoclavare. Compusul trebuie depozitat în recipiente din sticlă tare. Se spune că contactul continuu cu sticla de volt grăbește descompunerea, așa cum este demonstrat de decolorarea.**

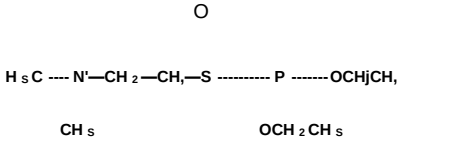
Izofluorfat

Izofluorfatul trebuie manipulat cu precauție extremă. Contact cu ochii. nasul, gura și chiar pielea trebuie evitate, deoarece pot fi absorbite cu ușurință prin epiderma intactă și mai mult prin țesuturile mucoase.

Deoarece izofluorfatul inhibă ireversibil [colinesteraza], activitatea sa durează zile sau chiar săptămâni. În această perioadă, pot fi sintetizate noi colinesteraze în plasmă, eritrocite . si alte celule.

O combinație de sulfat de atropină și sulfat de magneziu protejează iepurii împotriva efectelor toxice ale isofluorphatc. Sulfatul de atropină contracarează efectul muscarinic, iar sulfatul de magneziu contracarează efectul nicotinic al medicamentului. [62] Izofluorfatul a fost utilizat în tratamentul glaucomului.

Iodură de echotiofat, U5P. **Iodură de echotiofat. (2- iodură de mcrcaptoethyDlrimelhylamonium. S-cster cu OO-diclhylphosphorothioale (Iodură de fosfolină), apare sub formă de solid alb, cristalin, higroscopic, care are un ușor miros asemănător mercaptanului. Este solubil în apă (1:1) și într-o soluție acidă de alcool (1:25); 4 și sunt stabile la temperatura camerei timp de aproximativ o lună.**

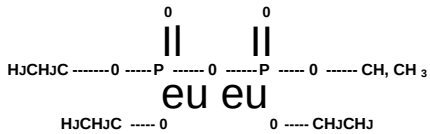


Iodură de echotiofat

Iodura de echotiofat este o colinesterază de lungă durată în inhibitor de tip ireversibil, la fel ca izofluorfatul. Spre deosebire de aceasta din urmă, însă, este o sare quutemară, iar atunci când este aplicată local, distribuția sa în țesuturi este limitată, ceea ce poate fi foarte de dorit. Este utilizat ca agent anticolinesterazic cu acțiune prelungită în tratamentul glaucomului.

Hexaetiltetrafosfat (HETP) și Tetraetilpirofosfat (TEPP). **HETP și TEPP sunt compuși care prezintă și activitate anticolinesterazică. HETP a fost dezvoltat de germani în timpul celui de-al Doilea Război Mondial și este folosit ca insecticid împotriva afidelor. Când sunt utilizați ca insecticide, acești compuși au avantajul de a fi hidrolizați rapid la compușii relativ netoxici, solubili în apă, acid fosforic și alcool etilic. Pomii fructiferi sau legumele pulverizate cu acest tip de compus nu rețin reziduuri nocive datorate după o perioadă de câteva zile sau săptămâni, în funcție de condițiile meteorologice. Lucrătorii care pulverizează acești agenți ar trebui să fie extrem de precauți, astfel încât vaporii să nu fie**

respirați și niciunul dintre vaporii sau lichidul nu intră în contact cu ochii sau pielea.



Tetraetilpirofosfat

Malathion. Malathionul, esterul dietilic al acidului 24(dimetoxifosfinotioil)-tio|butancdioic, este un ester fosfoditioat insolubil în apă care a fost folosit ca insecticid agricol . Malathionul este un inhibitor slab al colinesterazelor. Eficacitatea sa ca insecticid sigur se datorează ratelor diferite cu care oamenii și insectele metabolizează substanța chimică. Oxidarea microzomală , care provoacă desulfurarea, are loc lent pentru a forma fosfolhioat (malaoxon). care este cu 10.000 de tei mai activ decât fosfoditioatc (mala tion) ca inhibitor al colinesterazei. Insectele detoxifică fosfotioatc printr-o fosfatază, formând dimetil fosforotioatc, care este inactiv ca inhibitor. Oamenii, cu toate acestea, pot hidroliza rapid malathionul printr-o carboxisterasc en

zyme, producând acid malathion, un inhibitor încă mai sărac al AChE. Fosfatazele și carboxiesterascul metabolizează în continuare acidul malathion în dimctilfosfotioat. Reacțiile metabolice sunt prezentate în Figura 17-18 .

Parathion. Parathion. Fosforotioat de OO-dictil Op-nitrofcnil (Thiophos). este un lichid galben care este liber solubil în hidrocarburi aromatice, eteri, cetone, esteri și alcooli, dar practic insolubil în apă, eter de petrol, kerosen și uleiurile uzuale de pulverizare. Se descompune la un pH peste 7,5. Parathionul este folosit ca insecticid agricol . Il este un inhibitor relativ slab al colinesterazei: oricum . enzimele prezente în microzomii hepatici și în țesuturile insectelor transformă parationul (p/so <4) în paraoxon, un - inhibitor mai puternic al colinesterazei (p/ 50 >8).[44] Parationul este metabolizat și de microzomii hepatici pentru a produce p-nitrofenol [91] dietilfosfat; acesta din urmă este inactiv ca - inhibitor ireversibil al colinesterază.

Schradan. Schradan. octamctil pirofosforamidă. OMPA. Wr|bisdimcthylaminophosphonous| anhidrida (Pestox III), este un lichid vâscos care este miscibil cu apa și solubil în majoritatea solvenților organici. Nu este hidrolizată de alcalii sau apă, ci este hidrolizată de acizi. Schradan este folosit ca insecticid sistemic pentru plante, fiind absorbit de

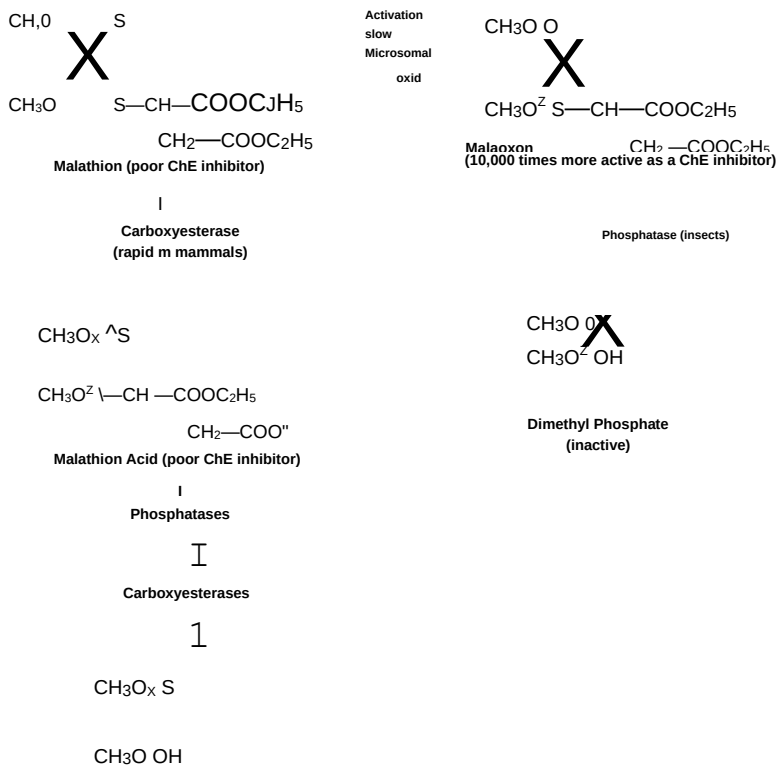
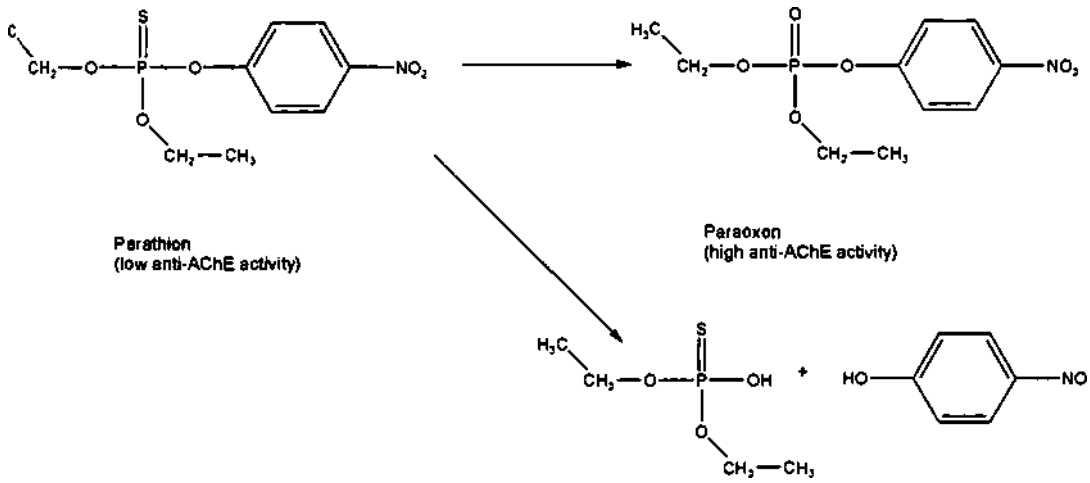


Figure 17-18 ■ Comparison of metabolism of malathion by mammals and insects.



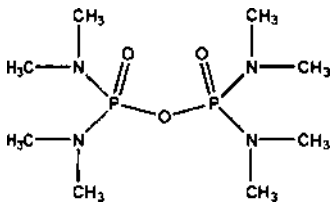
plantele fără vătămare apreciabilă. Insectele care se hrănesc cu plantă sunt incapabile.

Schradan este un inhibitor slab al colinesterazelor in vitro. In vivo, este metabolizat la inhibitorul foarte puternic hidroximetil OMPA. Hidroximetil OMPA nu este stabil şi este metabolizat în continuare la M-metoxid. care este un inhibitor slab al colinesterazei.“

Clorura de pralidoximă, USP. Clorura de pralidoximc. clorură de 2-fomil-l-metilpiridiniu oximă. 2-PAM clo

ride, sau clorură de metil 2-piridină aldoximă (clorura de protopam), este un alb, nehigroscopic. pulbere cristalină care este solubilă în apă, l g în mai puțin de l mL.

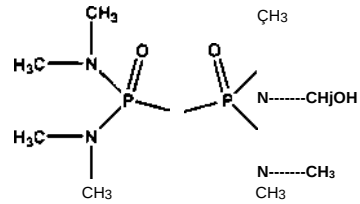
Clorura de pralidoximă este folosită ca antidot pentru otrăvirea cu parathion şi pesticidele înrudite. Poate fi eficient împotriva unor fosfaţi care au azot cuaternar. Este, de asemenea, un antagonist eficient pentru unii carbamaţi, cum ar fi metilsulfatul de neostigmină şi bromura de piridostigmină. Modul de acţiune al clorurii de pralidoximă este descris în Figura 17-16.



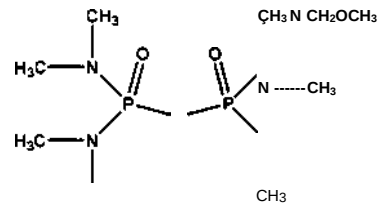
OMPA
(weak cholinesterase inhibitor)

liver microsomes

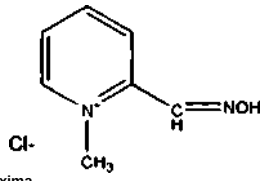
(0)



Hydroxymethyl OMPA
(strong cholinesterase inhibitor)



OMPA-N-melhoxide
(strong cholinesterase inhibitor)



Clorura de pralidoxima

Timpul biologic de înjumătățire al clorurii de pralidoximă la om este de aproximativ 2 ore, iar eficacitatea sa este în funcție de concentrația sa în plasmă, care ajunge la maximum 2 până la 3 ore după administrarea orală.

Clorura de pralidoximă, un compus de amoniu cuaternar . este cel mai eficient prin administrare intramusculară, subcutanată sau intravenoasă. Tratamentul otrăvirii cu un anticolinesterază va fi cel mai eficient dacă este administrat în decurs de câteva ore. Puține se vor realiza dacă medicamentul este utilizat la mai mult de 36 de ore după ce a apărut otrăvirea cu parathion.

AGENȚI DE BLOCARE COLINERGICI

O mare varietate de țesuturi răspund la ACh eliberat de neuron sau la substanțele chimice administrate exogen pentru a imita acțiunea acestui neurotransmițător. Receptorii colinergici periferici sunt localizați la terminațiile nervoase postganglionare parasimpatice din mușchiul neted, ganglionii simpatici și parasimpatici și joncțiunile neuromusculare din mușchiul scheletic. Deși ACh activează acești receptori, există antagoniști care sunt selectivi pentru fiecare. Atropina este un agent de blocare eficient la terminalele postganglionare parasimpatice. La fel ca majoritatea agenților de blocare clasici, acționează asupra tuturor subtipurilor de receptori muscarinici. d-Tubocurarina blochează efectul ACh asupra mușchilor scheletici, care este activat de receptorii N, nicotinici. Hexametoniul blochează tranziția la receptorii nicotinici Nj localizați în ganglionii autonomi.

Acțiunea anticolinergică a medicamentelor și substanțelor chimice depinde aparent de capacitatea acestora de a reduce numărul de receptori liberi care pot interacționa cu ACh. Teoriile lui Stephenson"" și Ariens" [7] au explicat relația dintre interacțiunile medicament-receptor și răspunsul biologic observat (vezi capitolul 2). Aceste teorii indică faptul că cantitatea de complex medicament-receptor formată la un moment dat depinde de afinitatea medicamentului pentru receptor și că un medicament care acționează ca agonist trebuie să posede și o altă proprietate, numită *eficacitate* sau *activitate intrinsecă.* O altă explicație a interacțiunilor medicament-receptor, teoria ratei Paton," [8] definește un stimul biologic ca fiind proporțional cu rata interacțiunilor medicament-receptor (vezi capitolul 2). Ambele teorii sunt compatibile cu conceptul că un agent de blocare care are afinitate mare pentru receptor poate scădea numărul de receptori liberi disponibili și eficiența neurotransmisului endogen.

Relații structură-activitate

O mare varietate de compuși posedă activitate anticolinergică . Dezvoltarea unor astfel de compuși a fost în mare măsură empirică și bazată în principal pe atropină ca prototip.

Cu toate acestea, permutările structurale au dus la compuși care nu au relații evidente cu molecula părinte. Următoarea clasificare delimitează principalele tipuri de substanțe chimice întâlnite:

- Alcaloizi Solaiuccmis și analogi sintetici
- Esteri sintetici de anunoalcool
- Eteri de aminoalcool
- Aminoalcooli
- Aminoamide
- Diverse
- Papaveracee

Clasificarea chimică Tltc a anticolinergicelor care acționează asupra terminațiilor nervoase postganglionare parasimpatice este oarecum complicată deoarece unii agenți, în special derivații de amoniu cuaternar, acționează asupra ganglionilor care au componentă muscarinică la modelul lor de stimulare și. la doze mari, la joncțiunea neuromusculară din mușchiul scheletic.

Există mai multe moduri în care s-ar putea lua în considerare relația structură-activitate, dar în această discuție »c urmează, în general, considerațiile lui Long și colab.." care și-au bazat postulațiile pe molecula de I-hiosciamină fiind unul dintre cei mai activi anticolinergici și. prin urmare, având o aranjare optimă a grupelor.

Compușii anticolinergici pot fi considerați substanțe chimice care au o oarecare similitudine cu ACh, dar conțin substituenți suplimentari care sporesc legarea lor la receptorul colinergic .

O

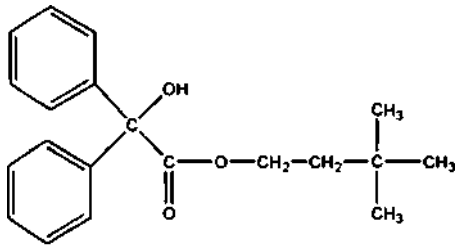
B --------C ------[LANȚ ⁻] ----------NA, B = grupe voluminoase.
eu ----------og. cicloalchil
Q aromat
C = H. OH
carboxamidă

După cum este descris mai sus, un agent anticolinergic poate conține: o funcție de amoniu cuaternar sau o amină terțiară care este protonată în biofază pentru a forma o specie cationică. Hi azotul este separat de un atom de carbon pivot printr-un canal care poate include un ester, eter sau fragment de hidrocarbură. Grupările substituente Ik *A* și *B* conțin cel puțin un animal, un fragment capabil de interacțiunile lui van der Waals cu suprafața receptorului și un fragment cicloalifatic sau alt fragment de hidrocarbură pentru interacțiunile de legare hidrofobă. *C* poate fi hidroxi' sau carboxamidă pentru a suferi legături de hidrogen cu receptorul lite .

CAPUL CATIONIC

În general, se consideră că molcculoul anticolinergic are un punct primar de atașare la nămol colinergic- prin *capul cationic* (adică ni» [1] gen încărcat pozitiv). Pentru compușii de amoniu cuaternar, nu se pune problema ce este implicat, dar pentru aminele terțiare, OK presupune, pe bună dreptate, că capul cationic este actat prin protonarea aminei în pH fiziologic. Theiulii: a substituenților de pe acest cap cationic este critic în măsura în care este vorba de un răspuns parasimpatomimetic. Decolorările sterice care provoacă difuzarea încărcăturii de oniu sau produc o interacțiune sub-optimă dintre receptorii dnig și determină decrete.

„Am proprietăți parasimpatomimetice și permit medicamentului să se extindă ca antagonist din cauza altor interacțiuni de legătură. Aliens [67] a arătat că carbocolinele (de exemplu, benzililcarbodiolina) se angajează într-o acțiune competitivă tipică cu ACh. deși sunt mai puțin eficienți decât compușii corespunzători care posedă un cap cationic, sugerând că legătura hidrofobă poate juca un rol important în aceste interacțiuni medicament-receptor.



Benzilylcarbocholine

GRUPUL HIDROXIL

Deși nu este necesară pentru activitate, o grupare hidroxil alcoolică plasată corespunzător îmbunătățește activitatea antimuscarinică față de cea a unui compus similar fără gruparea hidroxil. Poziția grupării hidroxil în raport cu azotul pare a fi destul de critică, cu diametrul zonei receptive estimat la aproximativ 2 până la 3 A. Se presupune că gruparea hidroxil contribuie la puterea de legare, probabil prin legături de hidrogen la o porțiune bogată în electroni a suprafeței receptorului.

GRUPUL ESTERAT1C

Mulți dintre compușii antimuscarinici extrem de puternici au grupări de ester. și aceasta poate fi o caracteristică care contribuie la legarea eficientă. Acest lucru este rezonabil deoarece agonistul lie., ACh) posedă o funcție similară pentru legarea la situsul simc. O funcție esteratică nu este necesară pentru activitate, deoarece mai multe tipuri de compuși nu posedă o astfel de grupă (de exemplu, eteri, aminoalcooli).

SUBSTITUIRE CICLICA

Examinarea compușilor activi discutați în secțiunile următoare arată că cel puțin un substituent ciclic (fenil, tienil sau altul) este o caracteristică comună în moleculele anticolinergice aproape JI. Substituția aromatică este adesea '.1*1 în legătură cu porțiunea acidă a func- mului ester. Cu toate acestea, practic toți acizii utilizați sunt de tipul acidului acetic substituit cu aril. Utilizarea acizilor aromatici duce la o concentrație scăzută a acestor compuși ca anticolinergici, dar potențial ca anestezice locale.

În legătură cu necesitatea aparentă a unui grup ciclic. Aliens [67] subliniază că moleculele „mimetice", bogat înzestrate cu grupuri polare, necesită, fără îndoială, o zonă de receptor polar complet pentru legarea eficientă. Ca o con- -ecventa. se presupune că o zonă relativ nepolară înconjoară astfel de situri. Astfel, creșterea legăturii moleculei în această zonă periferică prin introducerea $Mp. plate, nepolare (de exemplu, inele aromatice) ar trebui să obțină compuși cu afinitate excelentă dar fără activitate intrinsecă. Această postură este în concordanță cu medicamentele antimuscarinice mosi, indiferent dacă posedă un grup ester sau nu.

AGENȚI DE BLOCARE POSTGANGUONICI PARASIMPATICI

Agenții de blocare postganglionare parasimpatici sunt cunoscuți și ca antimuscarinici. anticolinergice, parasimpatolitice . sau medicamente colinolitice. Medicamentele antimuscarinice acționează prin antagonismul competitiv al legării ACh de receptorii muscarinici . Neurotransmițători endogeni, inclusiv ACh. sunt molecule relativ mici. Ariens [67] a remarcat că antagoniștii reversibili competitivi sunt în general molecule mai mari capabile să se lege suplimentar la suprafața receptorului. Cele mai puternice medicamente anticolinergice sunt derivate din agoniști muscarinici care conțin una sau uneori două grupe mari sau voluminoase. Ariens [67] a sugerat că moleculele care acționează ca antagoniști reversibili competitivi în general sunt capabile să se lege de situsul activ al receptorului, dar au o interacțiune suplimentară de legare care crește afinitatea receptorului, dar nu contribuie la activitatea intrinsecă (eficacitatea) medicamentului. Au fost raportate mai multe modele tridimensionale de receptori cuplați cu G-protcină, inclusiv receptorul muscarinic. În ciuda cunoașterii secvențelor lor de aminoacizi, nu este încă posibil să se furnizeze o descriere fără ambiguitate a andocării moleculelor la acești receptori. Conceptele Aliens [67] și altele, totuși, par în concordanță cu modelele de site de legare propuse. Bebbington și Brimblecombe [41] au propus în 1965 că există o zonă relativ mare care se află în afara locului de legare agonist-receptor, unde interacțiunile lui van dcr Waals pot avea loc între agonist și zona receptorului. Acest. prea. nu este în contradicție cu teoriile contemporane privind interacțiunea receptorilor colinergici cu moleculele mici .

Acțiuni terapeutice

Organele controlate de sistemul nervos autonom sunt de obicei inervate atât de sistemul simpatic, cât și de cel parasimpatic. Există o stare continuă de echilibru dinamic între cele două sisteme. Teoretic, ar trebui să se obțină același rezultat final fie prin stimularea unuia dintre sisteme, fie prin blocarea celuilalt. Din păcate, există de obicei o limitare a acestui tip de generalizare. Sunt. cu toate acestea, trei rezultate previzibile și utile din punct de vedere clinic din blocarea efectelor muscarinice ale ACh.

1. ***Efect midriatic:*** **dilatarea pupilei ochiului: și *cicloplegie.* o paralizie a structurii ciliare a ochiului. rezultând o paralizie a acomodării pentru vederea de aproape**
2. ***Efect antispastic:*** **scăderea solitară și a motilității tractului gastro-intestinal și a tractului genito-urinar**
3. ***Efect antisecretor:*** **salivație redusă *(antisialagog).* transpirație redusă *(cmhidrmică)* și secreție acidă și gastrică redusă**

Aceste trei efecte generale ale parasimpatoliticelor pot fi așteptate într-o oarecare măsură de la oricare dintre medicamentele cunoscute, deși ocazional trebuie să se administreze doze destul de eroice pentru a demonstra efectul. Cel midriatic și cicloplegic efectele, atunci când sunt produse prin aplicarea tnpică, nu sunt supuse unor efecte secundare foarte nedorite, deoarece absnrptinn sistemic sunt limitate. Acest lucru nu este valabil pentru efectele antispasmodice sistemice obținute prin administrare orală sau parenterală . Medicamentele cu acțiune de blocare eficientă în tractul GI sunt rareori lipsite de efecte adverse asupra celorlalte organe. Același lucru este probabil valabil și pentru medicamentele utilizate pentru efectele lor antisclorice. Poate că cele mai frecvente efecte secundare experimentate în urma utilizării orale a acestor medicamente, în condiții obișnuite, sunt uscăciunea gurii, midriaza și retenția urinară.

Medicamentele midriatice și ciclicgice sunt în general prescrise sau utilizate în cabinet de oftalmnlogiști. Utilizarea lor principală este studiile fnr refractinn în procesul de montare a lentilelor. Acest lucru permite medicului să examineze retina ochiului pentru posibile anomalii și boli și oferă condiții controlate pentru montarea corectă a ochelarilor. Din cauza incapacității irisului de a se contracta sub influența acestor medicamente, există un pericol clar pentru ochii pacientului în timpul perioadei de activitate a medicamentului, cu excepția cazului în care aceștia sunt protejați de lumina puternică prin utilizarea ochelarilor de culoare închisă. Aceste medicamente sunt, de asemenea, utilizate pentru a trata inflamația corneei (keratită), inflamația matinală a irisului și a organelor ciliare (irită și iridociclita). si

inflamatia chnrnidului (chnroidita). Un iris de culoare închisă pare a fi mai greu de dilatat decât un iris de culoare deschisă şi poate necesita soluţii mai concentrate. Se recomandă prudenţă în utilizarea midrialicelor din cauza efectului lor demonstrat în creşterea presiunii intraoculare. Dilatina pupilelor tinde să determine irisul să restricţioneze drenajul lichidului prin canalul Schlcmm prin aglomerarea spaţiului unghiular, ducând astfel la creşterea presiunii intraoculare. Acest lucru este valabil mai ales pentru pacienţii cu ennditine glaucomatoase.

Atropina este utilizată pe scară largă ca antispastic, deoarece efectul său deprimant marcat asupra muşchilor netezi inervaţi parasimpatic. Se pare că blochează toate subtipurile de receptori muscarinici. Atropina este, totuşi, standardul prin care sunt măsurate medicamentele similare nthcr. De asemenea, atropina are o acţiune de blocare a transmiterii impulsului nervos, mai degrabă decât un efect deprimant direct în musculatură. Această acţiune este numită *neurotropă,* în contrast cu actina unui antispasmodic, cum ar fi papaverina, care pare să acţioneze prin depresina celulelor musculare şi este numită *musculotropă.*

Papaverina este standardul pentru compararea antispastice musculo-lropice. deşi nu este strict un parasimpatolitic . este tratată împreună cu analogii săi sintetici mai jos în acest capitol. Antispasticele sintetice apar tn combină efectele neurotrope şi musculotrope într-o măsură mai mare sau mai mică, tngelhcr cu o anumită activitate de blocare a ganglionilor fnr derivaţii cuaternari.

Medicamentele anticlinergice au un rol minor în gestionarea bolii ulcerului peptic. În [prezent], cea mai normală terapie care implică medicamente anticolinergice pare să fie o combinaţie între o dietă neiritantă pentru reducerea secreţiei de acid, terapia antiacide şi reducerea stresului emoţional. Majoritatea medicamentelor anticolinergice sunt oferite fie ca substanţă chimică singură, fie în combinaţie cu un deprimant al SNC precum fenobarbitalul, nu cu un medicament neuroleptic pentru a reduce contribuţia SNC la hiperactivitate parasimpatică. În plus faţă de efectele antiseerctnry ale anticolinergicelor asupra acidului clorhidric şi acidului gastric secretinn. s-au făcut eforturi mici de a le folosi ca antisialagoguci şi anhidrotice.

Paralizie agitatoare sau parkinsonism (boala Parkinsnn).
descris pentru prima dată de medicul englez James Parkinson în 1817. este annthcrcnnditinn care este adesea tratat cu medicamente anticolinergice. Se caracterizează prin tremor, „rularea pastilelor". cngwhccl rigiditate, mers festiv, sialnrrhea. şi facies ca o mască. În mod fundamental, reprezintă o funcţionare defectuoasă a sistemului ex trapiramidal . Parkinsonismul se caracterizează prin dcgcncratinn progresivă şi selectivă a neuronilor dopaminergici . care isi au originea in substantia nigra nf mezencefal si se termina in ganglionii bazali (adica nucleul caudat, putamcn. si pallidum). Mişcarea muşchilor scheletici este controlată într-o mare măsură de modelele de excitaţie şi inhibiţie rezultate din fluxul de informaţii din cortex şi mediate prin căile piramidale şi extrapiramidale. Structurile ganglionilor bazali, cum ar fi pallidum, enrpus striatum şi substantia nigra, servesc ca procesatori de date pentru căile piramidale şi structurile prin care căile extrapiramidale trec în drumul lor de la capătul spinal la cortex. Leziunile căilor piramidale conduc la o creştere persistentă a tonusului muscular, rezultând un exces de mişcări spontane involuntare, împreună cu modificări ale reflexelor. Astfel, ganglionii bazali sunt funcţionali în menţinerea controlului normal al motorului. În parkinsonism, există degenerare a substanţei negre şi a corpului striat . care sunt implicate cu integrarea controlată a mnvementului muscular. Neuronii din substanţa neagră şi din ganglionii bazali folosesc neurotransmiţătorul dnpamină şi interacţionează cu interacţiuni colinergice scurte. Când neuronii dopaminergici se - generează. echilibrul dintre ele este alterat. Influenţa inhibitorilor dopaminei este redusă, iar activitatea neuronilor colinergici este crescută. Scopul principal al medicamentelor anticolinergice în tratamentul parkinsonismului este de a scădea activitatea neuronilor cronici din ganglionii bazali.

Utilitatea grupului de alcaloizi cu belladonna pentru tratamentul parkinsnismului a fost o descoperire empirică. De atunci, chimiştii au pregătit multe analogii sintetice ale atropinei într-un efort de a păstra efectele utile antitremur şi antirigiditate ale alcaloidului belladonna, reducând în acelaşi timp efectele adverse. În acest proces, s-a descoperit ■ că medicamentele antihistaminice (cg. difenhidramină) reduc l tremor şi rigiditate. Activitatea asemănătoare antiparkinsoniană a tihistaminelor a fost atribuită proprietăţilor lor anticnlinergice . Activitatea acestor medicamente este limitată la cele care pot trece prin bariera hemato-encefalică.

ALCALOIZI SI ANALOGI SOLANACEI

Alcaloizii solanacei, reprezentaţi de (-)-hynscyamiw. atropină [(-)-hiosciamină]. şi scopolamină (hyosernetul sunt precursorii clasei de picături antimuscarinice. Aceşti alcaloizi se găsesc în principal în henbane *(Hymm mus niger),* mărunţişă mortală *(Atropa belladonna)* şi buruiană jimson *(Datura strauioniuin).* llicre sunt alţi alcaloizi, care sunt membri ai grupului solanacee (cg. apoatrop ine. noratropinc. belladonninc. tigloidinc. mctcloidincf, dar le lipsesc o valoare terapeutică suficientă pentru a fi luate în considerare în aceste zece).

Medicamentele brute care conţin aceşti alcaloizi au fost folosite încă din timpuri pentru proprietăţile lor medicinale marcate, care depind în mare măsură de inhibitina sistemului nervos parasimpatic şi de stimularea pisicii nervoase superioare.

ters. Belladonna, probabil ca o consecinţă a activităţii anestezice locale slabe a atropinei, a fost utilizată local pentru efectul său analgezic asupra hemoroizilor, a anumitor infecţii ale pielii . si diverse dermatoze de mancarime. Aplicarea unor cantităţi suficiente de belladonă sau alcaloizii săi are ca rezultat mydri asis. Intern, medicamentul determină diminuarea secreţiilor, creşte ritmul cardiac (prin deprimarea nervului vag), deprimă motilitatea tractului gastro-intestinal şi acţionează ca un antispas modic asupra diverşilor muşchi netezi (ureter, vezică urinară şi tract biliar). În plus, stimulează direct centrul respirator. Multiplicitatea acţiunilor exercitate de medicament este privită cu oarecare dezavantaj, deoarece medicul care caută un tip de răspuns inevitabil le obţine şi pe celelalte. Acţiunea medicamentelor care conţin scopolamină diferă de ihosc care conţine hiosciamină şi atropină prin faptul că nu are stimulare a SNC; mai degrabă predomină un efect narcotic sau sedativ. Utilizarea acestui grup de medicamente este însoţită de o incidenţă destul de mare a reacţiilor din cauza idiosincraziilor individuale; moartea prin supradozaj rezultă de obicei din insuficienţă respiratorie. Un tratament complet al farmacologiei şi utilizărilor acestor medicamente nu intră în domeniul de aplicare al acestui text. Paginile introductive ale acestui capitol trece în revistă pe scurt punctele mai pertinente în legătură cu activităţile majore ale acestor tipuri de medicamente.

Consideraţii structurale

Toţi alcaloizii solanacei sunt esteri ai aminoalcoolului biciclic 3-hidroxilropan sau ai aminoalcoolilor înrudiţi. Formulele structurale care urmează arată sistemul inele de piperidină în conformaţia de scaun acceptată în mod obişnuit, deoarece această formă are cea mai mică cerinţă de energie. Forma de barcă alternativă poate exista însă în anumite condiţii, deoarece bariera energetică nu este mare. Inspecţia formulei 3-hidroxitropan indică, de asemenea, că, deşi nu există activitate optică din cauza planului de simetrie, pot exista două forme stereoizomerice (tropină şi pseudotropină) datorită rigidităţii conferite moleculei prin lanţul de etilenă în poziţiile 1,5.

În tropină, gruparea hidroxil orientată axial, *trans* către puntea de azot, este desemnată *a.* iar grupa hidroxil alternativă orientată ecuatorial *cis* este desemnată *0.* Aminoalcoolul derivat din scopolamină, şi anume scopina. este orientarea axială a grupării 3-hidroxil dar. în plus, o grupă epoxidică /3-orienlcd a pus punte peste pozițiile 6,7, așa cum se arată. Dintre diferiții alcaloizi solanacei cunoscuți, sa indicat că (-)-hyoscyaminc. atropina și scopolamina sunt cele mai importante. Sunt prezentate structurile lor, dar activitatea antimuscarinică este asociată cu toți alcaloizii solanacei care posedă orientarea axială asemănătoare tropinei a grupării hidroxil esterificate. Studierea formulelor relevă că în fiecare caz acidul tropic este acidul de esterificare. Acidul tropical conține un atom de carbon asimetric ușor tacemizeci, fragmentul reprezentând activitatea optică a acestor compuși în absența racemizării. Enantiomorful adecvat este necesar pentru o activitate antimuscarinică ridicată, așa cum este ilustrat de potenta (-)-hiociamina în comparație cu (+)-hiociamina slab activă. Racematul, atropina, are activitate intermediară. Diferența marcată în potența antimuscarinică a enantiomorfilor optici aparent nu se extinde la acțiune

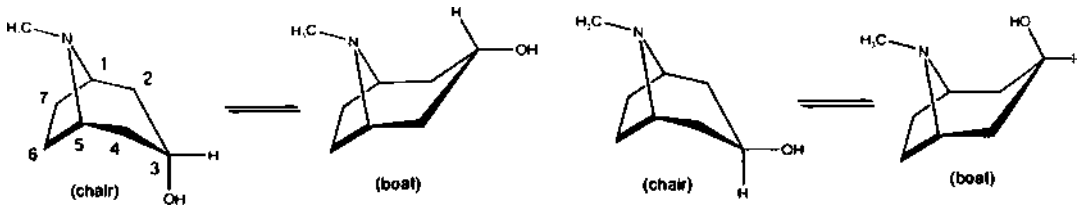
pe SNC. în măsura în care ambele par să aibă același grad de activitate. [71]

Alcaloizii solanacei au fost modificați prin prepararea altor esteri ai 3-<r-tropanolului sau realizarea unui cuaternar de azot din tropanol sau scopină cu o halogenură de metil. Acești compuși reprezintă unele dintre încercările inițiale de a separa acțiunile variate ale atropinei și scopolaminei. S-au găsit puțini aniinoalcooli care conferă același grad de activitate neurotropă ca cea prezentată de esterul format prin combinarea tropinei cu acidul tropic. În mod similar, porțiunea de acid tropic este foarte specifică pentru acțiunea anticolinergică, iar substituția cu alți acizi scade potența neurotropă, deși acțiunea inusculotropă poate crește. Cele mai timpurii încercări de modificare a moleculei de atropină au reținut porțiunea de tropină și au substituit acidului tropical cu diverși acizi.

Pe lângă schimbarea reziduului de acid, alte modificări au fost direcționate către carernizarea azotului. Exemple de acest tip de compus sunt bromura de melhscopolaminc , melilbroinida de homatropină. şi anizotropină melh-ilbroniid. Calernizarea aminei terțiare produce efecte variabile în ceea ce privește creșterea potenței. Scăderile activității sunt evidente în compararea atropinei cu metilalropina (nu mai este utilizată) și scopolamina cu melhscopo laminc. Aricns el al. [72] au atribuit o activitate scăzută, în special atunci când grupările atașate la azot sunt mai mari decât metil, unei posibile scăderi a afinității pentru situsul anionic de pe receptorul colinergic. Ei au atribuit această afinitate scăzută unei combinații de repulsie mai mare a electronilor a unor astfel de grupuri și interferență sterica mai mare la apropierea capului cationic de locul anionic. În general, qualernizalion reduce acțiunea parasimpatomimetică mult mai mult decât acțiunea parasimpatolitică. Acest lucru se poate datora parțial blocării suplimentare la nivelul ganglionului parasimpatic indusă de carer nizalion. care ar putea compensa afinitatea scăzută la situsul postganglionar. Cu toate acestea, qualernizalionul crește activitatea curariformă a acestor alcaloizi și aminocstcrs, o consecință obișnuită a alcaloizilor cuaternizatori. Un alt dezavantaj în transformarea unei baze alcaloidale în forma cuaternară este că baza cuaternizată este absorbită mai slab prin peretele intestinal, astfel încât activitatea devine ertică și. în unele cazuri, imprevizibil. Bazele (cum ar fi alcaloizii) sunt absorbite prin peretele intestinal lipoidal numai sub formă disociată, care poate fi de așteptat să existe pentru o bază terțiară, în intestinul subțire. Bazele azotate cuaternare nu pot reveni la o formă nedisociată, chiar și în mediile de bază și, probabil, pot avea dificultăți în trecerea prin peretele intestinal. Întrucât compușii cuaternari pot fi absorbiți, probabil că prevalează alte mecanisme mai puțin eficiente de absorbție. Compușii cuaternari de amoniu se combină reversibil cu substanțele endogene din intestin. cum ar fi mucina, pentru a forma complexe de perechi de ioni neutri. Aceste complexe pătrund în membrana lipidică prin difuzie pasivă.

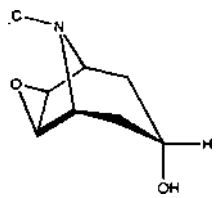
Produse

Atropină, USP. Atropina este esterul tropin al acidului tropic racemic şi este optic inactivă. Este posibil să apară în mod natural în diverse Solanacee, deși unii susțin, cu justificare . că orice atropină este izolată din surse naturale rezultă din racemizarea (-(-hiosciaminei în timpul procesului de izolare. Metode convenționale de alcaloid).

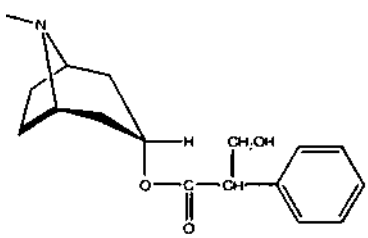


TROPINE
(panou 3a-Hidroxitropan sau 3a-Tro)

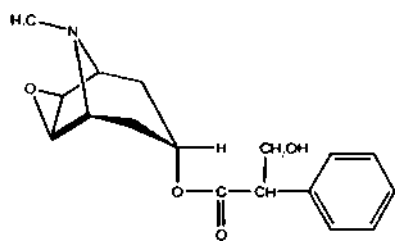
PSEUDOTROPINĂ
(3ß-hidroxitropan sau 3ß-tropanol)



SCOPINA
(6:7 ß-epoxi-3-o-hidroxitropan sau 6:7 ß-epoxi-3-o-tropanol



ATROPINĂ
(sau hiosciamină)



SCOPOLAMINE
(or hyoscine)

izolare sunt folosite pentru a obține un amestec brut de atropină și hiosciamină din materialul vegetal. Acest amestec brut este raccmizat la atropină prin reflux în cloroform sau prin tratare cu alcali diluat la rece. Deoarece procesul de racemizare produce atropină, se stabilește o limită oficială pentru conținutul de amine hioscy prin limitarea atropinei la o levorație maximă în condiții specificate.

Atropina apare sub formă de cristale optic inactive, în timp ce, inodore, care posedă un gust amar. Nu este foarte solubil în Waler (1:460. 1:90 la WC), dar este mai solubil în alcool (1:2. 1:1.2 la 60°C). Este solubil în glicerină (1:27).

în cloroform (1:1). și în eter (1:25). Soluțiile saturate de aqucom sunt alcaline în reacție (pH ~9,5). Pofta liberă este utilă atunci când trebuie făcute soluții neapoase, ca în vehiculele uleioase și bazele de unguent. Atropina are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 2 până la 3 ore. Este metabolizat în liră în mai multe produse, inclusiv acid tropic și tropină.

Sulfat de atropină, USP. **Sulfatul de atropină (Alropisol) se prepară prin neutralizarea atropinei în soluție de acetonă sau eter cu o soluție alcoolică de acid sulfuric, cu grijă pentru prevenirea hidrolizei. Sarea apare ca un cristal incolor.**

sau sub formă de pulbere albă, cristalină. Este eflorescent în aer uscat și trebuie protejat de lumină pentru a preveni descompunerea.

Sulfatul de atropină este liber solubil în Waler (1:0,5). în alcool (1:5, 1:2,5 la punctul de fierbere) și în glicerină (1:2,5). Soluțiile apoase nu sunt foarte stabile. deși soluțiile pot fi sterilizate la 120°C (presiune de 15 lb) într-o autoclavă dacă pH-ul este menținut sub 6. Sterilizarea este probabil cel mai bine efectuată prin utilizarea tehnicilor aseptice și a unui filtru bacteriologic. S-a sugerat că nu trebuie făcută mai mult de 30 de zile de aprovizionare cu

o soluție apoasă și că, pentru cantități mici, cea mai bună procedură este utilizarea de tablete hipodermice și apă distilată sterilă." Kondritzer și Zvirblis [7]' au studiat cinetica hidrolizelor alcaline și catalizate de protoni ale atropinei în soluție apoasă Regiunea de stabilitate maximă se află între pH 3 și aproximativ 5. Ei au propus, de asemenea, o ecuație pentru a prezice timpul de înjumătățire al atropinei supusă hidrolizei la tun constant.

Acțiunea atropinei sau a sărurilor sale este aceeași. Produce un efect midriatic prin paralizarea irisului și a mușchilor ciliari și. din acest motiv, este folosit de oculist in irite si inflamatii si leziuni. Utilizarea lui este raţională în aceste condiţii deoarece unul dintre primele ntluri în tratamentul inflamației este odihna, care, desigur, se realizează prin paralizia mișcării musculare. Utilizarea lui în ochi (soluții de la 0,5 până la l % sau discuri de gelatină) pentru montarea ochelarilor este larg răspândită. Atropina se administrează în doze mici înainte de aites- lltezia generală pentru a diminua secrețiile bucale și ale pasajului aerian și. atunci când este administrat cu morfină, pentru a reduce depresia respiratorie indusă de morfină.

Atropina provoacă neliniște, dilatarea pupilară prelungită și pierderea acomodării vizuale și, în plus, dă naștere la aritmii precum disocierea atrioventriculară, extrasistole ventriculare și chiar fibrilație ventriculară. Chiar dacă eterul a fost înlocuit treptat de alte anestetice. eliminând astfel problemele cu secrețiile respiratorii cauzate de eter și necesitând astfel atropină, chirurgii și anestezistii continuă să o folosească astăzi ca premedicant anestezic pentru a reduce secrețiile salivare și a căilor respiratorii excesive și pentru a preveni reflexele vagale.

Capacitatea sa de a usca secrețiile a fost folosită și în așa-numitele comprimate de rinită pentru ameliorarea simptomatică a răcelilor. În - preparatele catartice, atropina sau belladona a fost folosită ca antispastic pentru a diminua spasmul muscular netezi (griping) asociat adesea cu catharsis.

Atropina poate fi utilizată pentru a trata unele tipuri de aritmii. Crește ritmul cardiac blocând efectele ACh asupra vagului. În acest context, este utilizat pentru tratarea anumitor bradiaritmii reversibile care pot însoți acut miocardic în farct. Este, de asemenea, utilizat ca adjuvant la anestezie pentru a proteja împotriva bradicardiei, hipotensiunii și chiar stopului cardiac indus de relaxantul mușchilor scheletici clorură de succinilcolină.

O altă utilizare a sulfatului de atropină a apărut în urma dezvoltării organofosfaților, care sunt puternici în inhibitorii AChE. Atropina este un antidot specific pentru prevenirea efectelor muscarinice ale acumulării de ACh, cum ar fi vărsăturile , crampele abdominale, diareea, salivația, transpirația, bronchoconstricția . și secrții bronșice excesive. Se utilizează intravenos, dar nu protejează împotriva insuficienței respiratorii cauzate de deprimarea centrului respirator și a mușchilor respiratori.

Hiosciamină, USP. Hiosciamina este un alcaloid levogitor obținut din diferite specii de solanacee. Una dintre sursele comerciale este henbanul egiptean *(Hyoscymnus muticus),* în care apare în proporție de aproximativ 0,5%. De obicei, este preparat din medicamentul brut într-un mod similar cu cel utilizat pentru atropină și este purificat ca oxalat. Baza liberă se obține ușor din această sare.

Il apare ca în timp ce ace sunt puțin solubile în apă (1:28l). mai solubil în eter (1:69) sau benzen (l:150). foarte solubil în cloroform (1:1). și liber solubil în alcool. 11 este folosit ca sulfat și bromhidrat. Principalul motiv pentru popularitatea bromhidratului a fost natura sa neclisică. Sărurile au avantajul față de baza liberă de a fi destul de solubile în apă.

Hiosciamina este forma *levo* a amestecului racemic cunoscut sub numele de atropină. Forma *dextro* nu există în mod natural, dar a fost sintetizată. Cushny [74] a comparat activitățile (-)-hyoseyaminc. (+(-hiosciamină și racematul (atropina) în 1904 și au găsit o potență periferică mai mare pentru izomerul (-) și de două ori potența racematului. Toate studiile ulterioare au confirmat în esență că izomerul (+) este doar slab activ și că izomerul (-) este, de fapt, porțiunea activă a atropinei și a sulfatului relativ. Sulfatul de hiosciamină ilustrează foarte frumos diferențele. Principala critică oferită împotriva utilizării sulfatului de hiosciamină este că tinde să se transforme destul de ușor în sulfat de atropină în soluție, astfel încât sulfatul de atropină devine apoi cel mai stabil dintre cei doi.

Hiosciamina este folosită pentru a trata tulburările tractului urinar mai mult decât orice alt antispastic, deși nu există dovezi că are avantaje față de celelalte preparate cu belladona și anticolinergicele sintetice. Este utilizat pentru a trata spasmele vezicii urinare și. în acest fel, servește ca un stimulent urinar. Se foloseste impreuna cu un narcotic pentru a contracara spasmul produs de narcotic atunci cand acesta din urma este folosit pentru a calma durerea de colie uretral. Preparatele de hioseyamină sunt, de asemenea, utilizate ca antispastice în terapia ulcerului peptic.

Sulfat de hiosciamină, USP. Sulfatul de hiosciamină (sulfatul de Levsin) este un compus cristalin alb, inodor, de natură deliquescentă, care este, de asemenea, afectat de lumină. Este solubil în apă! 1:0,5) și alcool (1:5), dar aproape insolubil în eter. Soluțiile de sulfat de hiosciamină sunt acide pentru turnesol.

Acest dntg este folosit ca anticolinergic în același mod și pentru aceleași indicații ca atropina și hiosciamina, dar prezintă dezavantajul de a fi deliquescent.

Scopolamină. Scopolamina (hyoscinc) se găsește în diverși membri ai Solanaeeae (de exemplu, *H. niger. Duhoisiu myiiporoides. Scopolia* spp.. și *Datura metel}. Mina* de scopola este de obicei izolată din lichidul mamă rămas din izolarea hiosciaminei.

Hitiscina este numele mai vechi pentru acest alcaloid, deși *scopolamina* este numele acceptat în Statele Unite. Scopolamina este componenta *leva* a amestecului racemic cunoscut sub numele de *atroscină.* Alcaloidul este racemizat cu ușurință în prezența unei alcalii diluate.

Alcaloidul apare sub forma unui lichid vâscos, levogitor, care este doar puțin solubil în apă, dar foarte solubil în alcool, cloroform sau eter. Formează săruri cristaline cu majoritatea acizilor, bromhidratul fiind cel mai stabil și cel mai acceptat popular. Se spune că o soluție apoasă de bromhidric care conține 10% manitol este mai puțin predispusă la descompunere decât soluțiile neprotejate. Sistemul transdermic de scopolamină disponibil comercial cuprinde un strat exterior de film polimeric și un rezervor de medicament care conține scopolamină, poliizobutilenă și ulei mineral. care este interfațată cu o membrană microporoasă pentru a controla difuzia medicamentului. În această formă de dozare, scopolamina este eficientă în prevenirea răului de mișcare. Se crede că acțiunea are loc asupra cortexului sau a aparatului vestibular. În timp ce atropina stimulează SNC. provocând neliniște și vorbăreț, scopolamina acționează de obicei ca un deprimant al SNC .

Bromhidrat de scopolamină, USP. Hidrobromidul de scopolamină - (bromhidratul de hioscină) apare sub formă de cristale albe sau incolore sau sub formă de pulbere granulară albă. Este inodor și tinde să eflorească în aer uscat. Este liber solubil în apă (1:1,5), solubil în alcool (1:20). doar puțin solubil în cloroform și insolubil în eter.

Scopolamina este un agent de blocare competitiv al sistemului nervos parasimpatic ca și atropina, dar diferă semnificativ de atropină prin acțiunea sa asupra centrilor nervoși superiori. Ambele medicamente traversează cu ușurință bariera hemato-encefalică și, chiar și în doze terapeutice, provoacă confuzie, în special la vârstnici.

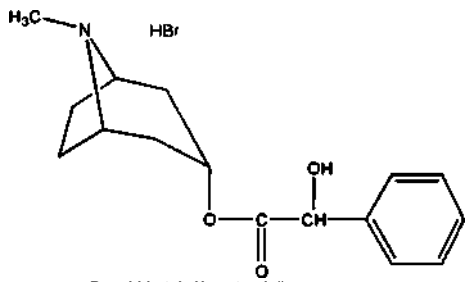
O doză suficient de mare de scopolamină va determina o persoană să se scufunde într-un somn odihnitor, fără vise, timp de aproximativ 8 ore, urmată de o perioadă de aproximativ aceeași lungime în care pacientul se află într-o stare semiconștientă. În acest timp, pacientul nu își amintește evenimentele care au loc. Când scopolamina este administrată cu morfină,

această amnezie temporară este denumită *somn crepuscular.*

Bromhidrat de Homatropină, USP. Bromhidrat de homotropină . I aH.5off-lropan-3«-ol mandelat (ester) hidrobromidc (Homatroccl). apare sub formă de cristale albe sau sub formă de pulbere albă, cristalină, care este afectată de lumină. Este solubil în apă (1:6) și alcool (1:40), mai puțin solubil în formă de clor (1:420). și insolubil în eter.

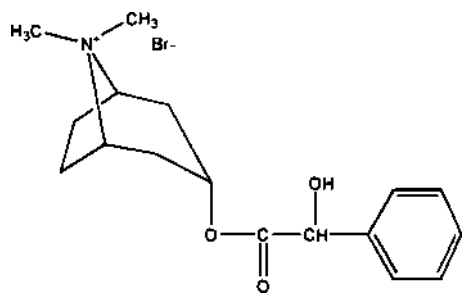
Soluțiile sunt incompatibile cu substanțele alcaline, care precipită baza liberă, și cu agenții re comuni care precipită alcaloizi. Ca și în cazul atropinei, soluțiile sunt sterilizate cel mai bine prin filtrare printr-un filtru bacteriologic.

Bromhidratul de homotropină este utilizat local pentru a paraliza structura ciliară a ochiului (cicloplcgia) și pentru a produce midriaza. Se comportă foarte mult ca atropina, dar este mai slabă și mai puțin toxică. În ochi. acționează mai rapid, dar mai puțin persistent decât atropina. Dilatarea pupilei are loc în aproximativ 15 până la 20 de minute, iar acțiunea dispare în aproximativ 24 de ore. Prin utilizarea unui miotic, cum ar fi fizostigmina, este posibilă restabilirea pupilei la normalitate în câteva ore.



Bromhidrat de Homatropină

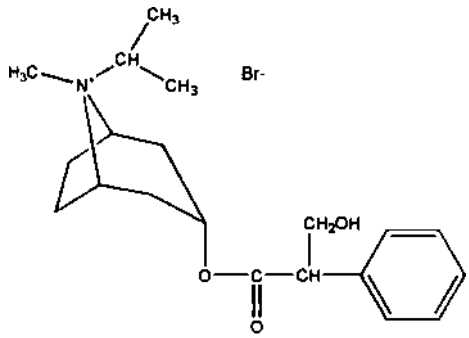
Bromură de metil de Homatropină, USP. Homatropină metilbromidc. Mandelatul de bromură de 3a-hidroxi-8-metil-1 oH.5aH-tropaniu (Novatropină, Mesopin), apare ca bit ter. pulbere albă, inodoră și este afectată de lumină. Compusul este ușor solubil în apă și alcool, dar insolubil în eter. pH-ul unei soluții l % este 5,9 și cel al unei soluții 10% este 4,5. Deși o soluție a compusului dă un precipitat cu reactivi alcaloidali, cum ar fi - soluția de testare cu iodură de potasiu mercurică, adăugarea de hidroxizi sau carbonați alcalini nu provoacă precipitatul care apare cu sărurile de azot necuaternare (de exemplu, atropină, homatropină).



Bromură de metil de homotropină

Homatropina metilbromidc este transportată slab prin bariera hematoencefalică din cauza grupului său cuaternar de amoniu și, prin urmare, are mult mai puține proprietăți de stimulare decât atropina. Are toate proprietățile depresive parasimpatice periferice caracteristice atropinei și este utilizată pentru a reduce secreția și pentru a calma spasmele de Cl.

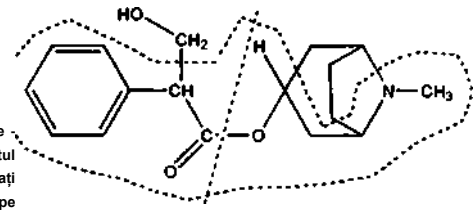
Bromură de ipratropiu. Bromura de ipratropiu, MMidroxi-l-oxo-2-fcnilpropoxi)-8-metil-8-(l-metiletil-8-azoniabiciclo[3.2.1 bromura loctanc (Atrovent) este un derivat cuaternar de amoniu al atropinei. Este liber solubil H; în apă și etanol este insolubil în sare neutră în clor și etanol. și soluții acide dar hidrolizate rapid în soluții alcaline.



Ipratropium Bromide

derivați de amoniu cuaternar, spre deosebire de esterii de tip amină terțiară sintetizați inițial. Deși unii esteri eficienți de amine terțiare sunt utilizați astăzi, cuaternarii, ca grup, reprezintă tipul mai popular și par a fi puțin mai puternici decât omologii lor de amine terțiare.

Formula însoțitoare arată porțiunea moleculei de atro pin (închisă în linia punctată curbă) despre care se crede că este responsabilă pentru activitatea sa majoră. Acesta este uneori numit grupul *spuxmoforic* și se compară cu grupul *anextexiofor* obținut prin disecția similară a moleculei de cocaină. Validitatea acestei concluzii a fost susținută pe deplin de numeroșii compuși activi care au doar un simplu reziduu dietilaminoetil care înlocuiește porțiunea de tropină .



Tropic Acid Tropine

Bromura de ipratropiu este utilizată în terapia prin inhalare pentru a produce dilatarea mușchilor netezi bronșici pentru crizele de astm acut. Medicamentul produce bronhodilatație prin inhibarea competitivă a receptorilor colinergici legați de mușchiul neted din bronhiole. Ipratropiul poate acționa, de asemenea, pe suprafața mastocitelor pentru a inhiba eliberarea îmbunătățită de ACh a mediatorilor chimici. Medicamentul are un debut lent de acțiune, în decurs de 5 până la 15 minute după administrarea prin inhalare, și nu trebuie utilizat singur pentru atacurile de astm acut. Efectul terapeutic maxim de la o doză se observă între 1 și 2 ore. Efectele medicamentului durează aproximativ 6 ore. Il are un timp de înjumătățire de 3,5 ore.

BLOCANT COLINERGIC SINTETIC AGENȚI

Esteri amlnoalcoolici

În general, se consideră că alcaloizii solanacei sunt parasimpatolitici puternici, dar au proprietatea nedorită de a produce o gamă largă de efecte prin blocarea lor nespecifică a funcțiilor autonome. Eforturile de utilizare a efectului antispastic al alcaloizilor duc cel mai adesea la efecte secundare, cum ar fi uscăciunea gurii și fluctuațiile pulsului. Prin urmare, sinteza compușilor care posedă acțiuni colinolitice specifice a fost un domeniu de studiu foarte de dorit, puține medicamente prototipice au fost disecate la fel de avid în mintea cercetătorilor ca atropina în încercările de a-și modifica structura pentru a separa numeroasele activități utile (adică antispasmodice, antisecretorii, midriatice și cicloplgice). Majoritatea cercetărilor timpurii au fost efectuate în epoca pre- și post-Război Mondial, înainte ca subtipurile receptorilor muscarinici să fie cunoscute.

Eforturile de sinteză au început cu abateri destul de minore de la molecula de atropină, dar o revizuire a medicamentelor utilizate în mod obișnuit astăzi indică o îndepărtare marcată de aminoalcoolii tropani și reziduurile de acid tropic. Examinarea structurilor antispasticelor arată că porțiunea acidă a fost concepută pentru a furniza o porțiune hidrofobă mare, mai degrabă decât cerințele stereospecifice de acid (5)-iropic în (-)-hiosciamină, care a fost odată considerată importantă. Una dintre evoluțiile majore în domeniul esterilor iminoalcoolici a fost introducerea cu succes a

Porțiunea de aminoalcool a cucatropinei poate fi considerată o simplificare a moleculei de atropină. În eucatropină, tropina biciclică a fost înlocuită cu un aininoalcool monociclic, iar acidul mandelic înlocuiește acidul tropic (vezi sub „Produse").

Deși simplificarea porțiunii de aminoalcool a prototipului de atropină a fost un principiu călăuzitor în majoritatea cercetărilor, multe dintre anticolinergicele utilizate acum includ încă o porțiune de aminoalcool ciclic. Esterul aminoalcoolic anti colinergici sunt utilizați în principal ca antispastice sau midriatice. și compuși colinolitici clasificați ca aminoalcool sau analogi aminoalcool eter ai atropinei sunt. cu mici excepții, utilizate ca medicamente antiparkinsoniene.

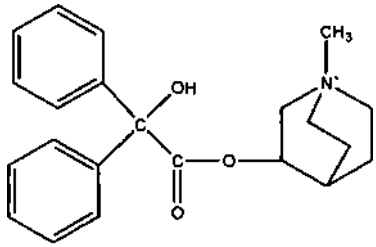
O altă caracteristică importantă a multora dintre anti- colinergicele sintetice utilizate ca antispastice este aceea că acestea conțin un azot cuaternar, probabil pentru a spori activitatea. Compusul cuaternar sintetic inițial mcthanlhelinc bromura a servit ca un precursor pentru mulți alții. Acești compuși combină activitatea anticolinergică de tip antimuscar inic cu o anumită blocare ganglionară pentru a întări blocarea parasimpatică. Formarea unui fragment de amoniu cuaternar introduce totuși posibilitatea blocării sinapselor voluntare (activitate curarifomi): acest lucru poate deveni evident cu doze suficient de mari.

Produse

Compușii antimuscarinici utilizați acum sunt descriși în monografiile următoare.

de Clidiniu , USP. Bromură de clidiniu . Benzilat de bromură de 3-hidroxi-l-metilquinuclidiniu (Quar-

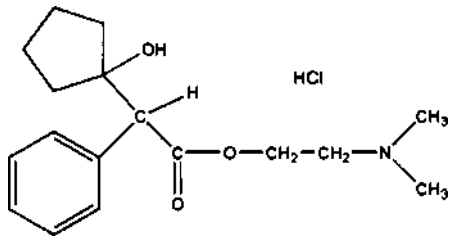
zan). este un timp sau aproape albă, aproape inodoră, pulbere cristalină care este optic inactivă. Il este solubil în apă și alcool, dar doar foarte puțin solubil în etlier și benzen.



Clidinium Bromide

Acest agent anticolinergic este comercializat singur și în combinație cu tranchilizant minor clordiazepoxid (Lib rium) într-un produs cunoscut sub numele de Librax. Motivul combinației pentru tratamentul plângerilor GI este utilizarea unui agent de reducere a anxietății împreună cu un agent anticolinergic, bazat pe contribuția recunoscută a anxietății la dezvoltarea stării bolnave. Este recomandat pentru ulcer peptic, hiperclorhidrie. colon ulcerativ sau spastic, stări de anxietate cu manifestări GI, stomac nervos, - colon iritabil sau spastic și altele. Bromura de clidiniu este contraindicată în glaucom și alte afecțiuni care pot fi agravate de acțiunea parasimpatolitică, cum ar fi hipertrofia prostatică la bărbații în vârstă. ceea ce ar putea duce la retenție urinară.

Clorhidrat de ciclopentolat, USP. Clorhidrat de ciclopentolat. Clorhidrat de l-hidroxi-a-fenil-ciclopcntaneacelat de 2-dinietilaminoetil (Cyclogyl). este o linie de cristal. solid alb, inodor, foarte solubil în apă, ușor solubil în alcool și puțin solubil în eter. Soluția Al % are un pH de 5,0 până la 5,4.



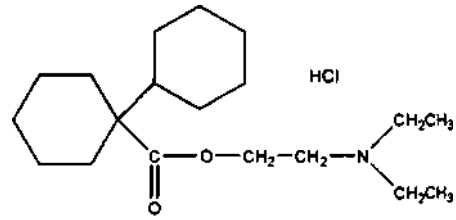
Clorhidrat de ciclopentolat

Este folosit doar pentru efectele sale asupra ochiului. unde acționează ca parasimpatolitic. Când este plasat în ochi. produce rapid cicloplegie si midriaza. Domeniul său principal de utilizare este în studiile de refracție. Clorhidratul de ciclopcntolat poate fi utilizat, totuși, ca midriatic în tratamentul iritei, iridociclitei, keratitei și coroiditei. Deși nu pare să afecteze în mod semnificativ tensiunea intraoculară, cel mai bine este să fii foarte precaut cu pacienții cu presiune intraoculară mare și cu pacienții vârstnici cu posibile modificări glaucomatoase nerecunoscute.

Clorhidratul de ciclopentolat are jumătate din antispas-

activitate modică a atropinei și nu este iritant atunci când este instilat în mod repetat în ochi. Dacă nu este neutralizat după studiile de refracție, efectul său se disipează în 24 de ore. Neutralizarea cu câteva picături de soluție de nitrat de pilocarpină. I până la 2%, adesea duce la recuperarea completă în 6 ore. Este furnizat ca soluție oftalmică gata preparată în concentrații de 0,5 sau 2%.

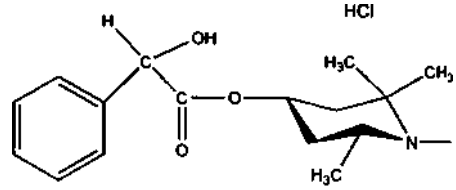
Clorhidrat de diciclomină, USP. Clorhidrat de diciclomină . Clorhidrat de 2-(dietilamino)etil biciclohexil-1-carboxilat (Bentyl). are o anumită selectivitate pentru subtipul receptorului muscarinici. Se leagă mai ferm de receptorii Mi și Mx decât de receptorii $_{M2}$ și $_{M4}$. [75]



Dicyclomine Hydrochloride

Clorhidratul de diciclomină are o opteme din activitatea neurotropă a atropinei și aproximativ de două ori activitatea musculotropă a papaverinei. Acest preparat, (introdus în 1950. a minimizat efectele adverse asociate - compușilor de tip atropină. Este utilizat pentru efectul său spasmolitic asupra diferitelor spasme ale mușchilor netezi, în special cele asociate tractului GI. Este util și în dismenoree, pilorospasm și disfuncții biliare.

Clorhidrat de eucatropină, USP. Clorhidrat de eucatropină . clorhidrat de euftalmină sau clorhidrat de 1.2.2.6-letrametil-4-piperidil mandelat, posedă fragmentul aminoalcool caracteristic unuia dintre anestezicele locale timpurii (de exemplu ^-eucaină), dar diferă în porțiunea acidă a esterului prin faptul că este un mandelat în loc de un benzoat . Sarea este o pulbere granulară, inodoră, albă, care oferă soluții neutre pentru turnesol. Este foarte solubil în apă, liber solubil în alcool și cloroform, dar aproape insolubil în eter.

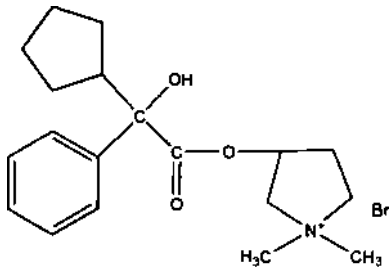


Eucatropine Hydrochloride

Acțiunea clorhidratului de eucatropină strâns paralelă cu cea a atropinei, deși este mult mai puțin puternică decât cea din urmă. Se utilizează local în doză de 0,1 ml ca midriatic în soluție de 25 sau sub formă de tablete mici. Utilizarea concentrației' de la 5 la 10% este. cu toate acestea, nu neobișnuit. Dilatare, cu

mică afectare a acomodarii, are loc în aproximativ 30 de minute, iar ochiul revine la normal în 2 până la 3 ore.

Glicopirolat, USP. Glicopirolat. bromura de 3-hidroxi-l,l-diinetilpirolidiniu a-eyclopentilmandelat IRobinul). apare ca un timp, pulbere cristalină care este solubilă în apă sau alcool, dar practic insolubilă în ehlor- l formă sau eter.

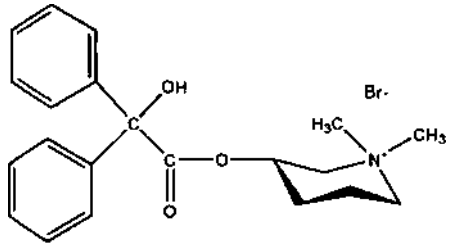


Glicopirolat

Glicopirolatul este un anticolinergic tipic și posedă, la doze adecvate, efectele asemănătoare atropinei caracteristice acestei clase de medicamente. Are un efect spasmolitic asupra musculaturii tractului Gl, precum și a tractului genito-urinar. Diminuează secrețiile gastrice și pancreatice și cantitatea de transpirație și saliva. Efectele sale secundare sunt de obicei atrnpinc-likc, de asemenea (adică uscăciunea gurii, retenție urinară . vedere încețoșată, constipație). Glicopirolatul este un antagonist mai puternic pe M ı decât pe M; și receptorii Mj. Afinitatea scăzută a receptorilor M2 $_{poate}$. în parte, explicați incidența scăzută a tahicardiei în timpul utilizării acestui medicament ca antispasmodic . [76] Datorită caracterului său de amoniu cuaternar . glicopirolatul cauzează rareori tulburări ale SNC, deși în doze suficient de mari poate provoca blocarea joncțiunii ganglionare și mioneurale.

Medicamentul este utilizat ca adjuvant în gestionarea ulcerului peptic și a altor boli Gl;! asociat cu hiperaciditate, hipcrmotilily. si spasm. În comun cu alți anticolinergici . utilizarea sa nu exclude restricțiile alimentare sau utilizarea de antiacide și sedative dacă acestea sunt indicate.

Bromură de mepenzolat. Bromură de mepenzolat. benzilat de 3-hi- ilroxi-ll-dimetilpiperidiniu^bromură (Cantil). are o activitate de aproximativ jumătate din cea a atropinei în reducerea spasmelor induse de ACh ale ileonului de cobai. Se spune că acțiunea selectivă asupra hipermotilității colonului ameliorează durerea, crampele și balonarea și ajută la reducerea diareei.

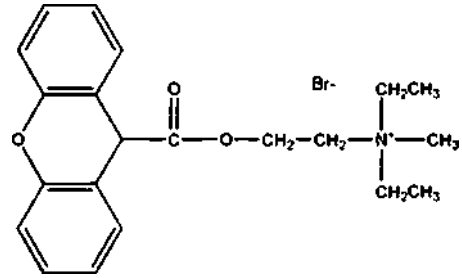


Mepenzolate Bromide

Acest medicament, introdus în 1950. este un agent anticolinergic puternic și acționează la nivelul receptorilor colinergici nicotinici ai sistemelor simpatic și parasimpatic, precum și la joncțiunea mioneurală a fibrelor colinergice postganglionare. Ca și alte medicamente cu amoniu cuaternar, bromura de metantelină este absorbită incomplet din tractul Gl.

Printre afecțiunile pentru care este indicată bromura de metantelină se numără gastrita, hipermotilitatea intestinală, iritabilitatea vezicii urinare, spasmul colinergic, pancreatita, hiperhidroza și ulcerul peptic, toate acestea fiind manifestări ale patotoniei parasimale.

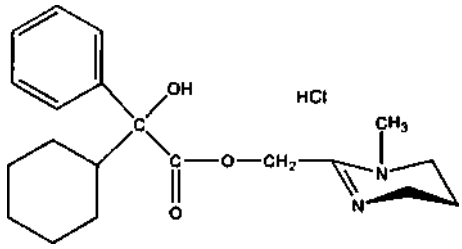
Bromură de metantelină, USP. Bromidă de metantelină . Bromura de dietil(2-hidroxielil)melilamoniu xanten-9-carboxilatul (Banthinc Bromura), este o sare cristalină albă, ușor higroscopică, care este solubilă în apă pentru a produce soluții cu un pH de aproximativ 5. Soluțiile apoase nu sunt stabile și se hidrolizează în câteva zile. Forma de bromură este de preferat clorurii foarte higroscopice.



Bromură de metantelină

Reacțiile secundare sunt alropinc-likc (midriază, cicloplegie. uscăciunea gurii). Medicamentul este contraindicat în glaucom. Dozele toxice pot produce o acțiune asemănătoare curarelui, fapt deloc surprinzător atunci când se consideră că ACh este factorul mediator pentru transmiterea neuronală la joncțiunea mioneurală somatică. Acest efect secundar poate fi contracarat cu metilsulfatul de mină neostig.

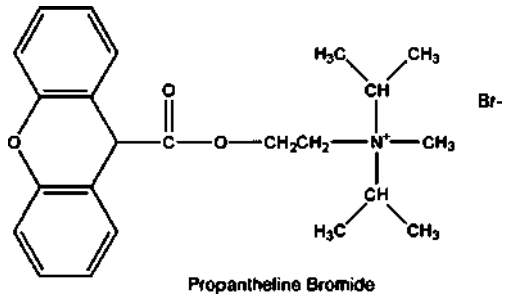
Clorhidrat de oxifenciclimină. Clorhidrat de oxifenciclimină. 1.4.5,6-tetrahidro-l-metil-2-pirimidinil)metil o-fenilciclohcxanglicolat monohidroclorură (Daricon. Vistrax). a fost introdus în 1958 și promovat ca agent anlicolinergic-anlisecctor periferic, cu activitate de tip curare mică sau deloc și activitate de blocare ganglionară mică sau deloc. Aceste activități sunt probabil absente din cauza caracterului terțiar al moleculei. Această activitate este în contrast cu cea a compușilor care cuplează acțiunea antimuscarinică cu acțiunea de blocare ganglionară. Caracterul terțiar al azotului favorizează absorbția intestinală a moleculei. Poate cea mai semnificativă activitate a acestui compus este capacitatea sa marcată de a reduce atât volumul, cât și conținutul de acid al sucurilor gastrice, o acțiune dezirabilă având în vedere ipotezele mai recente referitoare la terapia ulcerului peptic. O altă caracteristică importantă a acestui compus este toxicitatea sa scăzută în comparație cu multe dintre celelalte anticolinergice disponibile. Clorhidratul de oxifenciclimină este hidrolizată în prezența umidității și căldurii excesive. Se absoarbe din tractul Gl si are o durata de actiune de pana la 12 ore.



Clorhidrat de oxifenciclImină

Clorhidratul de oxifnciclimine este recomandat pentru utilizare în ulcer peptic, pilorospasm. și sindromul intestinal funcțional. Este contraindicat, la fel ca și alte anticolinergice, la pacienții cu hipertrofie de prostată și glaucom.

Bromură de propantelină, U5P. Bromură de propantelină. Xanten-9-carboxilat de bromură de 2-hidroxi-etil)diizopropilmetilamoniu (Pro-Banthinc). este preparat într-o manieră exact analogă cu cea utilizată pentru bromura de metantelină. Este o substanță albă, solubilă în apă, cristalină, cu proprietăți destul de asemănătoare cu cele ale bromurii de metantelină . Diferența sa principală față de bromura de metantelină constă în potența sa, care a fost estimată în mod diferit a fi de 2 până la 5 ori mai mare.



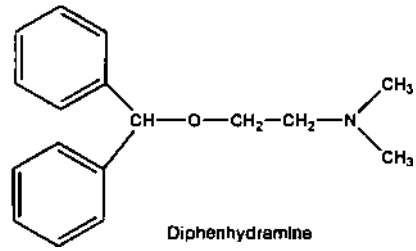
Propantheline Bromide

AmInoalcool Eteri

Eteri de aminoalcool introduși până acum au fost utilizați ca medicamente antiparkinsoniene mai degrabă decât ca anticolinergice convenționale (adică ca spasmolitice sau midriatice). În general, ele pot fi considerate strâns legate de antihistaminice și, într-adevăr, posedă proprietăți antihistaminice substanțiale. La rândul lor, antihistaminicele posedă activitate anticolinergică și au fost utilizate ca agenți antiparkinsonieni. Comparația clorfenoxamincului și orfenadrinei cu difenhidramina antihistaminică ilustrează asemănarea strânsă a structurii. Utilizarea difenhidraminei în parkinsonism a fost citată mai sus. Benztropina poate fi, de asemenea, considerată o rudă structurală a difenhidraminei, deși porțiunea de cohol aminoal este tropină și, prin urmare, este mai îndepărtată decât clorfcnoxamina și orfenadrina. În structura benztropinei, un lanț cu trei atomi de carbon intervine între funcțiile de azot și oxigen, în timp ce celelalte evidențiază un lanț cu doi atomi de carbon. Cu toate acestea, structura inelului rigid orientează posibil funcțiile de azot și oxigen în mai aproape

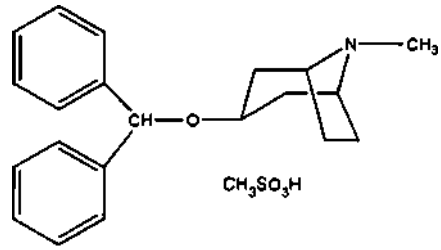
distanța interprotetică a lanțului cu doi atomi de carbon decât este aparent la prima vedere. Acest lucru, combinat cu flexibilitatea lanțului aliciclic, ar ajuta la minimizarea discrepanțelor de distanță.

ancy.



Diphenhydramine

Mesilat de benztropină, USP. mesilat de benztropină. 3o-(difenilmetoxi)-1 oH,5a/l-tropan mcthancsulfonatc (Cogentin), are anticolinergic, antihistaminic. și proprietăți locale și estetice. Efectul său anticolinergic îl face să se aplice ca agent antiparkinsonian. Este un anticolinergic la fel de puternic ca atropina și are unele dintre efectele secundare ale acestui medicament, cum ar fi midriaza și uscăciunea gurii. Este important, totuși, că nu produce stimulare centrală , ci exercită în schimb efectul sedativ caracteristic al antihistaminicelor.

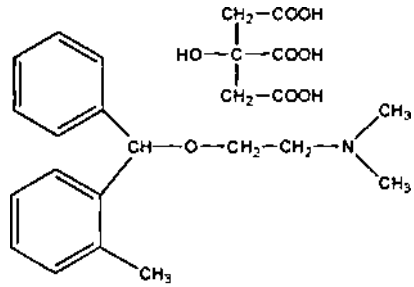


Benztropine Mesylate

Tremorul și rigiditatea caracteristice parkinsonismului sunt atenuate de mesilatul de benztropin, și este deosebit de valoros pentru acei pacienți care nu pot tolera excitația centrală (cg. pacienți în vârstă). Poate avea, de asemenea, un efect util în reducerea salivei, sialoree, facies ca o mască, crize oculogirice și crampe musculare.

Cu acest medicament se observă precauția obișnuită cu orice anticolinergic în glaucom și hipertrofie de prostată.

Citrat de orfenadrina. Citratul de orfenadrin, *NN-&-* mcthyl-2-(o-metil-a-phcnilbenziloxi)etilamină citrat (1:1) (Norflcx), introdus în 1957, este strâns legat de difenhidramină din punct de vedere structural, dar are activitate antihidramină mult mai scăzută și acțiune anticolinergică mult mai mare, la fel ca și efectul difenhidramină sedativ, nu are caracterul sedativ hidramin. Testele farmacologice indică faptul că nu este în primul rând un anticolinergic cu acțiune periferică, deoarece are doar efecte slabe asupra mușchilor netezi, asupra ochiului. iar pe glandele secretoare. Cu toate acestea, reduce spasmul muscular voluntar printr-o acțiune inhibitorie centrală asupra zonelor motorii cerebrale, un efect central similar cu cel al atropinei.



Orphenadrine Citrate

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul simptomatic al bolii Parkin Son. Ameliorează rigiditatea mai bine decât tremurul și, în anumite uşuri, o poate accentua pe aceasta din urmă. Medicamentul combate lenezia mentală, akinezia, dinamica și lipsa de mobilitate, dar acest efect pare să se diminueze destul de rapid odată cu utilizarea prelungită. Cel mai bine este utilizat ca adjuvant al altor agenți, cum ar fi benztropina, prociclidina, eycrimina. și trihexifenidil, în tratamentul agitanilor de paralizie. Citratul de orfenadrină este, de asemenea, utilizat ca adjuvant la odihnă, fizioterapie . și alte măsuri pentru ameliorarea durerii cauzate de spasmul muscular local (de exemplu, crampe nocturne ale picioarelor).

Medicamentul are o incidență scăzută a efectelor secundare obișnuite pentru acest grup, și anume uscăciunea gurii, greață și excitare ușoară.

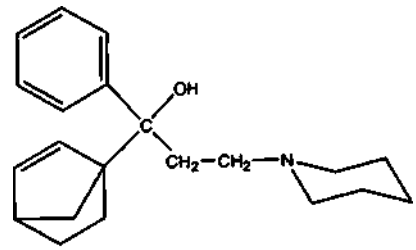
Aminoalcooli

Dezvoltarea amtnoalcuholilor ca parasimpatolitici pare să aibă loc în anii 1940. Curând s-a stabilit, totuși, că aceste antispastice au fost la fel de eficiente în parkinsonism .

Câteva dintre medicamentele din această clasă de agenți anlimuscarinici posedă grupuri voluminoase în vecinătatea grupurilor funcționale hidroxil și amino ciclice. Acești compuși sunt similari cu compușii clasici antiehulinergici aminocster derivați din atrupină. Prezența grupării aleohul pare să înlocuiască în mod adecvat ca grupare protetică funcția carboxil în crearea unui agent de blocare parasimpatic eficient. Grupul aminocsterilor. pe sc. nu este un adjunct necesar activității chulinolitice, cu condiția ca alte grupări pulare, cum ar fi hidroxilul, să poată înlocui funcția carboxil ca o grupare prosihetică. O altă trăsătură structurală comună tuturor antichulinergicelor aminoalcuale este aranjamentul ymninupmpanol, cu trei carbuni intervin între funcțiile hidroxil și aininu. Toți iminoalcoolii utilizați pentru agitatori de paralizie sunt amine terțiare. Deoarece locusul dorit al etiunei este central, formarea unui fragment de amuniu cuaternar distruge proprietățile antiparkinsoniene. Aceste aminoaleuhoK au fost totuși cuaternizate pentru a spori activitatea anticolinergică pentru a produce un compus antispasmodic și antisecretor, cum ar fi clorura de tridi hexetil.

tiperiden, USP. Biperiden. «-5-norbornen-2-il-«- pbenyi-1 -piperidinpropanol (Akineton). introdus în

1959, lovește o antiehulinergie viscerală relativ slabă. dar un nicolinolitic puternic. acțiune în ceea ce privește capacitatea sa de blocare a convulsiilor induse de nicotină. Prin urmare, ea sa neurotropă afectează mai degrabă musculatura intestinală și vasele de sânge . Are o etiune musculotropă relativ puternică. care este aproximativ egal cu cel al papaverinei, în comparație cu medicamentele anticolinergice sintetice de must. Are aetiun pe ochi. deși midriatic, este mult mai slab decât cel al atropinei. Aceste efecte anticolinergice slabe se adaugă la utilitatea lor în sindromul Parkinson, reducând la minimum efectele secundare.



Biperiden

Medicamentul este utilizat în toate tipurile de boală Parkinson (postencefalitică . idiupalhică. arteriosclerotică) și ajută la eliminarea - akineziei, rigidității și tremorului. De asemenea, este utilizat în afecțiunile extrapiramidale induse de medicamente pentru a elimina simptomele și a permite utilizarea continuă a tranchilizantelor. Biperidenul este, de asemenea, valoros în tulburările spastice care nu sunt legate de parkinsonism, cum ar fi scleroza multiplă, leziunea coloanei vertebrale și paralizia cerebrală. Este contraindicat în toate formele de epilepsie.

Clorhidrat de biperiden, USP. Biperidcn hydrochlo ride. clorhidrat de a-5-norbornen-2-il-a-fenil-l-piperidinpropanol (clorhidrat de Akineton). este o pulbere albă, inactivă, cristalină, inodoră, ușor sulubilă în apă, eter, alcool și clorfurm și puțin solubilă în metanol.

Biperidcn clorhidrat are toate uf actiunile descrise blana biperidcn. Clorhidratul este utilizat pentru tablete deoarece este mai potrivit pentru această doză decât sarea lactat. Ca și în cazul bazei libere și al sării lactat, pot apărea xeroslumie (uscăciunea gurii) și vedere încețoșată.

Clorhidrat de prociclidină, USP. Clorhidrat de pruciclidină , clorhidrat de «-cicluhexil-«-fenil-1-pirolidincpropanol (Kemadrin). a fost introdus în 1956. - Deși este un antiehulinergie periferic eficient și, într- adevăr. s-a folosit blana cu efecte periferice asemanatoare cu metaclorura sa (adică, triciclamul ehluride), utilitatea sa clinică constă în capacitatea sa de a ameliora spasticitatea musculară vuluntară prin aetiunul său central. Prin urmare, a fost utilizat cu succes în tratamentul sindromului Parkinsunc. Se spune că este la fel de eficient ca și trihexifenidil și este folosit pentru a reduce rigiditatea musculară în tipurile postencefalitice, arteriosclerotice și idiopatice ale bolii. Efectul său asupra tremorului nu este previzibil și, probabil, ar trebui completat prin combinație cu alte medicamente similare.

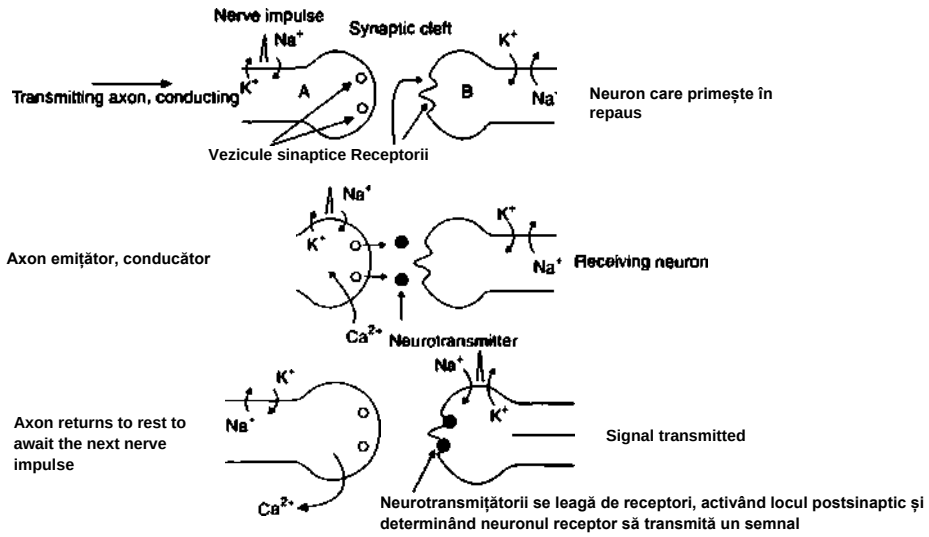

Nerve impulse
Synaptic cleft
Transmitting axon, conducting
Neuron care primește în repaus
Vezicule sinaptice Receptorii
Axon emițător, conducător
Receiving neuron
Neurotransmitter
Axon returns to rest to await the next nerve impulse
Signal transmitted
Neurotransmițătorii se leagă de receptori, activând locul postsinaptic și determinând neuronul receptor să transmită un semnal

Figura 20-11 ■ Reprezentarea acțiunii unui neurotransmițător.

neuronul tic poate duce fie la formarea veziculelor, fie la transportul neurotransmițătorului. și metabolizat în mi -tocondriile celulei.

Multe medicamente acționează interferând fie cu sinteza și/sau cu acțiunea și/sau cu metabolismul neurotransmițătorului. De exemplu, se crede că encefalinele acționează ca analgezice endogene prin inhibarea substanței P. un neurotransmițător care transmite semnale de durere prin fanta sinaptică. Se crede că activarea unui neuron care transmite durerea determină atât neuronii presinaptici, cât și cei postsinaptici să elibereze enkefaline . Enkefalinele produse la situsul presinaptic inhibă eliberarea substanței P. în timp ce cele produse la situsul postsinaptic hipopolarizează membrana postsinaptică, ceea ce face mai dificilă generarea potențialului de acțiune postsinaptic în neuronul receptor. Alte medicamente acționează prin înlocuirea neurotransmițătorului.

Unii neurotransmițători, cum ar fi glicina și acidul y-aminobutanoic (GABA), acționează ca inhibitori prin deschiderea canalelor ionice de Cl" și permițând ionilor de Cl să curgă în neuron cauzând hiperpolarizare. Acest lucru face ca fața internă a membranei să fie relativ mai electronegativă și astfel neuronul necesită o depolarizare mai intensă dacă este de a acționa prin inducerea etanolului un semnal recepționat la GABA . canalele lor CF din creier Acest lucru inhibă excitabilitatea neuronilor afectați și astfel reduce capacitatea acestora de a transmite impulsuri nervoase .

Canalele controlate de transmițător sunt ion-selective, iar locurile lor de re- ccplor sunt foarte selective pentru un anumit neurotransmițător . [5] Prima care a fost caracterizată a fost acetilcolina

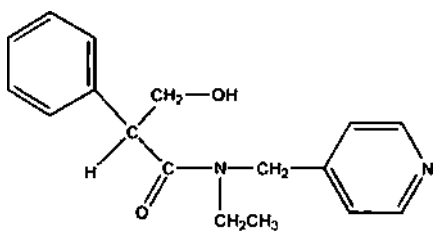
TABLE 20-1 Examples of Neurotransmitters

Amino Acids	Small Peptides	Miscellaneous Amines and Their Derivative]
$H_3NCH_2COO^-$ Glycine	H-Tb-Gly-Gly-Phc-MeHOHl Mct-enkeplulin	HO HO-^^—CHjCHjNHa Dopamine
$H_3NCH_2CH_2CH_2C00^-$ y-AminobutanoiC acid (GABA)	H-Try-Gly-Gly-Phe-Lcu(Ol I) Ixu-cnkcphalin	HO HCH_2NH_2 Noradrenaline
$_zC00^"$ H_3NCH 'CHJCHJCOOH Glutamic acid		$(CH_3)_3NCH_2CH_2OCOCH_3$ Acetylcholine

Acest medicament, introdus în 1957. este un anticolinergic puternic, producând efecte asemănătoare atropinei la nivel periferic. Chiar și cu natura sa cuaternară, nu provoacă blocaj simpatic la nivel ganglionar decât la doze mari. Principala sa caracteristică distinctivă este durata lungă de acțiune. O singură doză poate oferi efecte antispastice și antispastice timp de 12 ore.

Este utilizat ca terapie adjuvantă în tratamentul ulcerului peptic și a altor afecțiuni ale tractului Gl asociate cu hipermotilitate și hiperaciditate. Are efectele secundare obișnuite ale anticolinergicelor (uscăciunea gurii, midriaza, urinarea dificilă) și este contraindicată în glaucom, hipertrofia prostatică. etc.

Tropicamidă, USP. Tropicamidă. /V-etil-2-fcnil-/V-(4-piridilmetil)hidracrilamidă (midriacil). este un anticolinergic eficient de uz oftalmic atunci când midriaza este produsă prin relaxarea mușchiului sfincterian al irisului, permițând inervația adrenergică a mușchiului radial pentru dilatarea pupilei, efectul său maxim este atins în aproximativ 20 până la 25 de minute și durează aproximativ 20 de minute, cu recuperarea completă în aproximativ 6 ore. Acțiunea lui este mai rapidă la debut și dispare mai rapid decât cea a majorității celorlalți midriatici. Pentru a obține midriaza, poate fi utilizată o concentrație de 0,5 sau 1,0%, deși cicloplegia se realizează numai cu soluția de stningcr. Utilizările sale sunt aproape identice cu cele descrise mai sus pentru midriatice în general, dar opiniile diferă dacă medicamentul este la fel de eficient ca homatropina, de exemplu . în realizarea cicloplegiei. Pentru oza midriatică, totuși, în examinarea fundului de ochi și în tratamentul iritei acute, iridociclitei și keratitei, este destul de adecvată: și datorită duratei sale mai scurte de acțiune, este mai puțin predispusă să inițieze o creștere a presiunii intraoculare decât medicamentele mai puternice și de durată mai lungă. Ca și în cazul altor midriatici. cu toate acestea, dilatarea pupilei poate duce la creșterea presiunii intraoculare. În comun cu alți midriatici. este contraindicat la pacienții cu glaucom, cunoscut sau suspectat, și nu trebuie utilizat în prezența unei camere anterioare puțin adânci. Până acum. nu au fost observate reacții alergice sau leziuni oculare cu acest medicament. Capacitatea de a clona diferitele subtipuri de receptor muscarinici a permis observarea că tropicamida are o selectivitate modestă pentru receptorul $_{M4}$. [77]



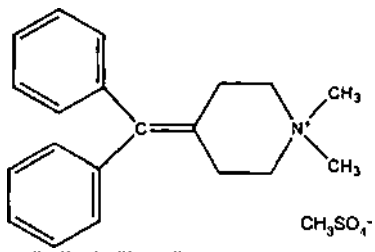
Tropicamide

Diverse

O modificare structurală suplimentară a agenților antimuscarinici clasici poate fi găsită în medicamentele descrise mai jos. Fiecare dintre ele are grupul voluminos tipic caracteristic moleculei anticolinergice obișnuite. O modificare este reprezentată de fragmentul difenilmetilen (de exemplu, diphcmanil); o secundă

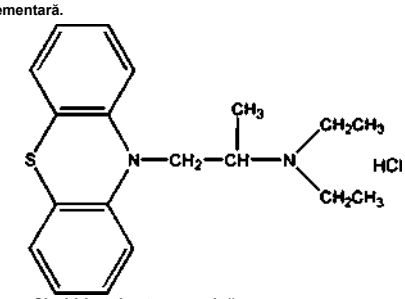
ond. printr-o fenotiazină (de exemplu, etopropazină): și o a treia, printr-o structură tioxantenică (de exemplu, metixenc).

Metilsulfat de difemanil, USP. Diphcmanil metil-sulfat. mctilsulfat de 4-(difenilmcthylenc)-li-dimetilpipcridiniu (Prantal). sau metilsulfatul de difcmanil este un agent de blocare colinergic potențial. În intervalul obișnuit de dozare, acționează ca un parasimpatolitic eficient prin blocarea impulsurilor nervoase la nivelul ganglionilor parasimpatici, dar nu învocă un blocaj ganglionar simpatic. Se pretinde că este foarte specific în acțiunea sa asupra acelor inervații care activează secreția gastrică și motilitatea Gl. Deși medicamentul diis poate produce reacții adverse asemănătoare atropinei, acestea apar rar la dozele recomandate. Natura foarte specifică a acțiunii sale asupra funcțiilor gastrice face ca medicamentul să fie util în tratamentul ulcerului peptic, iar lipsa sa de efecte asemănătoare atropinei face ca utilizarea sa să fie mult mai puțin supărătoare decât alte medicamente antispastice. Pe lângă acțiunea sa de scădere a hipermotilității gastrice, metilsulfatul de difcmanil este valoros în hiperhidroză în doze mici (50 mg de două ori pe zi) sau local. Medicamentul nu este bine absorbit din tractul gastro-intestinal, în special în prezența alimentelor, și trebuie administrat între mese. Sarea mcth ilsulfat a fost aleasă ca fiind cea mai bună deoarece clorura este higroscopică, iar ionii de bromură și iodură au prezentat manifestări toxice în uz clinic.



Metilsulfat de difemanil

Clorhidrat de etopropazină, USP. Clorhidrat de etopropazină. IO-(2-(dietilamino)propil]fenotiazinc monoclorhidrat (Parsidol). introdus în terapie în 1954, are activitate antimuscarinică și este util în special în tratamentul simptomatic al parkinsonismului. În această calitate, are valoare în controlul rigidității și are, de asemenea, un efect favorabil asupra tremorului, sialoreei și a altor crize oculogice. medicamente antiparkinsoniene pentru activitate complementară.

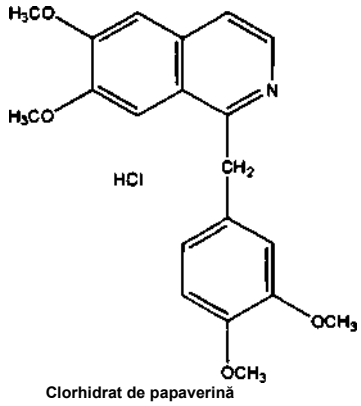


Clorhidrat de etopropazină

Efectele secundare sunt frecvente cu acest medicament, dar de obicei nu sunt severe. Somnolența și amețelile sunt cele mai frecvente efecte secundare la doze obișnuite și pe măsură ce doza crește. xerostomia, midriaza și altele devin evidente. Este contraindicat in afectiuni precum glaucomul din cauza efectului sau midriatic.

Clorhidrat de papaverină, USP. clorhidrat de papaverină . 6,7-dimetoxi-1-veralrilisochinolină hidroclorid . a fost izolat de Merck în 1848 din opiu, în care apare în proporție de aproximativ 1%. Deși originea sa naturală este strâns legată de morfina, acțiunile farmacologice ale clorhidratului de papaverină sunt diferite de cele ale morfina . Efectul său principal este ca un spasmolitic asupra mușchilor netezi, acționând ca un relaxant direct, nespecific asupra mușchilor vasculari, cardiaci și a altor mușchi netezi. Datorită acțiunii sale largi antispas modice asupra receptorilor muscarinici ACh, este adesea numit un antagonist nespecific. Clorhidratul de papaverină a fost utilizat în tratamentul tulburărilor vasculare periferice, dar utilizarea sa este limitată de lipsa de potență.

Clorhidratul de papaverină interferează cu mecanismul de contracție musculară prin inhibarea fosfodiesterazelor nucleotidice ciclice din celulele musculare netede responsabile de transformarea cAMP și a guanozin monofosfatului ciclic (cGMP) în 5'-AMP și, respectiv, 5'-GMP. Nivelurile crescute de cAMP și cGMP sunt asociate cu relaxarea musculară prin fosforilarea lor a miozin-kinazei lanțului ușor.

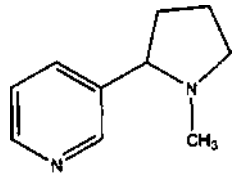


Clorhidrat de papaverină

AGENȚI DE BLOCARE GANGLIONICĂ

Ganglionii autonomi au fost subiectul de interes de mulți ani în studiul interacțiunilor dintre medicamente și țesuturile nervoase. Prima relatare importantă [78] a fost dată de Langley și a descris acțiunile de stimulare și blocare ale nicotinei asupra ganglionilor simpatici. S-a descoperit că cantități mici de nicotină au stimulat ganglionii și apoi au produs o blocare a transmiterii ganglionare din cauza depolarizării persistente. Din aceste experimente, Langley a reușit să contureze modelul general de inervație a organelor de către sistemul nervos autonom. *Ganglionii parasimpatici* de obicei

sunt situate în apropierea organului pe care îl inervează și au fibre preganglionice care provin din regiunile cervicale și toracice ale măduvei spinării. Ganglionii *simpatici* sunt formați din 22 de perechi care se află de fiecare parte a coloanei vertebrale pentru a forma lanțuri laterale. Acești ganglioni sunt legați atât între ele prin trunchiuri nervoase, cât și cu regiunile lombare sau sacrale ale măduvei spinării.



Nicotine

Utilizarea ganglionului cervical simpatic ca model a relevat faptul că transmiterea în ganglionul autonom este mai complexă decât se credea anterior. În mod tradițional, stimularea ganglionilor autonomi de către ACh a fost considerată a fi acțiunea nicotinica a neurotransmițătorului. Acum se înțelege că stimularea cu ACh produce un răspuns trifazic în ganglionii simpatici. Transmiterea impulsului prin ganglion are loc atunci când ACh este eliberat din fibrele preganglionare și activează N ; receptorii nicotinici ai membranei neuronale . Acest lucru declanșează o creștere a conductanțelor de sodiu și potasiu ale unei membrane subsinaptice, rezultând un potențial postsinaptic excitator inițial (EPSP) cu o latență de 1 milisecundă, urmat de un potențial postsinaptic inhibitor (IPSP) cu o latență de 35 milisecunde și. în cele din urmă, un EPSP care se generează lent, cu o latență de câteva sute de milisecunde. ACh eliberat de fibrele preganglionare activează și M| receptorii muscarinici ai ganglionului și probabil ai celulei fluorescente de mică intensitate (S1F). Acest lucru are ca rezultat apariția unui IPSP lent și a unui EPSP păcat în neuronii ganglionului. [79] EPSP inițial este blocat de agenții convenționali de blocare ganglionică nedepolarizantă, cum ar fi hexametoniul, și este considerat - calea principală pentru transmiterea ganglionară.* [1] EPSP care se generează lent sau tardiv este blocat de atropină, dar nu de agenții tradiționali de blocare ganglionară. Receptorul Hiii are proprietăți muscarinici, deoarece metacolina determină generarea EPSP tardivă fără a provoca vârful inițial caracteristic ACh. De asemenea, atropina blochează bârlogul EPSP produs de metacolină. În ganglionii simpatici pot exista mai mult de un tip de receptor muscarinic. La coardă blochează atât receptorii muscarinici cu afinitate mare (MJ, cât și cu afinitate scăzută IM>I în ganglion. [81] Pe lângă căile colinergice Ik, ganglionul simpatic cervical lu< un neuron care conține o catecolamină. [82] Aceste celule ncunnul, identificate inițial prin fluorescență histochimică , sunt mai mici decât histochimice neurolenice, arătate a fi studiate mai mici. Denumită acum celule SIF, dopamina a fost idem: catecolamina fluorescentă din celulele SIF este comună pentru mulți alți ganglioni simpatici . și agenți de blocare o-adrenergici [79]

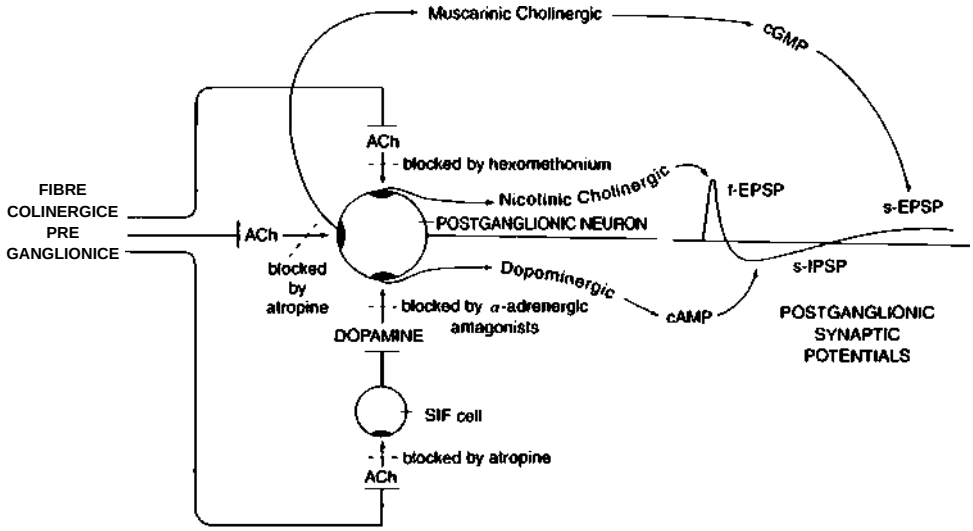


Figure 17-19 ■ Neurotransmission at the sympathetic cervical ganglion.

Dacă în ganglionii parasimpatici apare un tip similar de transmitere ganglionară netrudițională, acesta nu a devenit încă evident. Având în vedere diferențele anatomice și fiziologice dintre ganglionii simpatici și parasimpatici, nu ar trebui să fie surprinzător faptul că agenții ganglionari pot prezenta o anumită selectivitate între cele două tipuri de ganglioni. Deși nu avem clasificări de medicamente precum „ blocante ganglionilor parasimpatici" și „blocante ganglionare simpatice", constatăm că anumiți ganglioni au un efect predominant asupra anumitor organe și țesuturi și că un blocaj nediscriminant al ganglionilor autonomi are ca rezultat o modificare a efectului sistemului nervos autonom asupra acelui organ (Tahle-7). Niciunul dintre blocantele ganglionare cunoscute în mod obișnuit nu a avut încă
a fost identificat ca un blocant selectiv al ganglionilor parasimpatici.

Van Rossum"' [84] a trecut în revistă mecanismele de transmitere sinaptică ganglionică, modul de acțiune al stimulentelor ganglionare și modul de acțiune al agenților de blocare ganglionare, care au fost clasificați ca agenți de blocare în felul următor.

Agenți de blocare ganglionare depolarizante

Agenții de blocare depolarizante sunt de fapt stimuli ganglionari . Astfel, pentru nicotină, dozele mici dau o acțiune similară cu cea a ncuroeffctorului natural ACh, acțiune cunoscută sub numele de

„efectul nicotinic al ACh". Cu toate acestea, cantități mai mari de nicotină determină un bloc ganglionar caracterizat inițial prin depolarizare, urmată de un antagonism competitiv tipic. Pentru a conduce impulsurile nervoase, celula trebuie să fie capabilă să efectueze un proces de polarizare și

TABLE 17-7 Results of Ganglionic Blockers on Organs

Organ	Predominant System	Results of Ganglionic Blockade
Cardiovascular system		
Heart	Parasympathetic	Tachycardia
Arterioles	Sympathetic	Vasodilation
Veins	Sympathetic	Dilation
Eye		
Iris	Parasympathetic	Mydriasis
Ciliary muscle	Parasympathetic	Cycloplcgia
Gl tract	Parasympathetic	Relaxation
Urinary bladder	PnruNympathetic	Urinary retention
Salivary glands	Parasympathetic	Dry mouth
Sweat glands	Sympathetic"	Anhidrosis

Adapted from Goth. A.: Medical Hunnology. 9th cd. St. Louis. C. V Mosby. 1978. "
N'cunrtrunomticr is ACh

depolarizare, iar dacă starea depolarizată este menținută fără repolarizare , evident că nu are loc conducerea. ACh în sine, în concentrație mare, va produce o autoinhibiție. Substanțele chimice care provoacă acest tip de bloc ganglionar nu au semnificație terapeutică. Clasele de agenți de blocare ganglionare care sunt descrise sunt utile din punct de vedere terapeutic.

Agenți de blocare ganglionari competitivi nedepolarizanți

Compușii din clasa agenților de blocare ganglionici competitivi nedepolarizanți posedă afinitatea necesară pentru a se lega de situsurile receptorilor nicotinici care sunt specifici pentru ACh. dar le lipsește activitatea intrinsecă necesară transmiterii impulsurilor (adică nu pot efectua depolarizarea celulei). În condiții experimentale, în prezența unei concentrații fixe de agent de blocare de acest tip, o concentrație suficient de mare de ACh poate compensa acțiunea de blocare concurând cu succes pentru receptorii specifici. Atunci când o astfel de concentrație de ACh este administrată unui preparat ganglionar, se pare că activitatea intrinsecă a ACh este la fel de mare ca atunci când nu era prezent niciun antagonist, singura diferență fiind în concentrația mai mare de ACh necesară. Este evident, deci, că astfel de agenți de blocare sunt „competitivi" cu ACh pentru receptorii specifici implicați și că fie agonistul, fie antagonistul, dacă sunt prezenti în concentrație suficientă, îl pot înlocui pe celălalt. Medicamentele care se încadrează în această clasă sunt sărurile de tetraetilamoniu, hexamethonium . și trimetafan. Mecamilamina posedă o - componentă competitivă în acțiunea sa, dar este și necompetitivă, un așa-numit antagonist dublu.

Agenți de blocare ganglionari necompetitivi nedepolarizanți

Agenții de blocare ganglionar necompetitivi nedepolarizanți își produc efectul nu la nivelul receptorului specific ACh, ci la un moment dat mai departe de-a lungul lanțului de evenimente care este necesar pentru transmiterea impulsului nervos. Când blocul a fost impus, creșterea concentrației de ACh nu are efect: astfel, aparent. ACh nu acționează competitiv cu agentul de blocare la aceiași receptori. Teoretic, un blocant pur necompetitiv ar trebui să aibă o afinitate specifică mare pentru receptorii necompetitivi din ganglioni și o afinitate foarte scăzută pentru alte sinapse colinergice, împreună cu nicio activitate intrinsecă. Mecamilamină. după cum sa menționat mai sus, are o componentă necompetitivă, dar este și un agent de blocare competitiv.

Primii agenți de blocare ganglionare utilizați în terapie au fost clorura și bromura de tetraetilamoniu. Deși s-ar putea presupune că activitatea curariformă ar fi un factor de descurajare pentru utilizarea lor. activitatea curariformă a compusului de tetraetil este mai mică de 1 % din cea a compusului de tetrametilamoniu corespunzător . La câțiva ani după introducerea compușilor de tetraetilamoniu. Paton și Zaimis" au investigat utilitatea sărurilor polimetilenului de bis-trimetilamoniu:

♦N ----- (CHj, n = 5 sau 6. activ ca blocante ganglionare
| (activitate curariformă slabă)
(CH,)n 2Br-
| n = 9 la 12. blocante ganglionare slabe
♦N ----- (CH;); (activitate curariformă puternică)

După cum se arată, descoperirile lor indică faptul că există o distanță critică de aproximativ cinci până la șase atomi de carbon între centrii de oniu pentru o bună acțiune de blocare ganglionară. În mod interesant, compușii pentametilen și hexametilen sunt antidoturi eficiente împotriva efectului curare al compusului decaniethylen . Bromura de hexametoniu și clorura de hexametoniu au reieșit din această cercetare ca produse utile clinic.

Camforsulfonat de trimetafan, un compus de monosulfoniu . prezintă o oarecare asemănare cu tipurile de amoniu cuaternar deoarece. prea. este un compus complet ionic. Deși produce o acțiune rapidă de blocare a ganglionului la injectarea parenterală, acțiunea sa este scurtă și este utilizată numai pentru hipotensiune arterială controlată în timpul intervenției chirurgicale. Aproape odată cu introducerea clorisondaminei (acum îndepărtată de mult de pe piață), s-a făcut anunțul acțiunii puternice de blocare ganglionară a mecainylaniinc. o amină secundară *fără* caracter de amoniu cuaternar. După cum era de așteptat, ultimul compus a prezentat o absorbție uniformă și previzibilă din tractul gastro-intestinal, precum și o durată mai lungă de acțiune. Acțiunea sa a fost similară cu cea a hexametoniului.

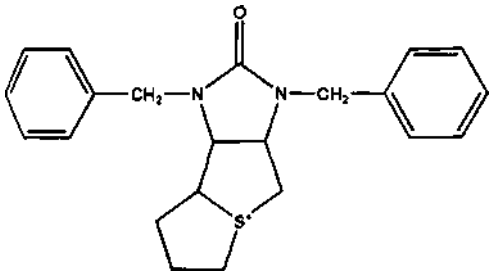
Medicamentele din această clasă au o utilitate limitată ca agenți diagnostici și terapeutici în managementul bolilor vasculare periferice (de exemplu, tromboangeita obliterantă. boala Raynaud, gangrena diabetică). Principala aplicație terapeutică a fost în tratamentul hipertensiunii arteriale prin blocarea căilor simpatice. Din păcate, acțiunea este nespecifică, iar ganglionii parasimpatici, utu l anulabil. sunt blocate simultan într-o măsură mai mare sau mai mică, provocând tulburări de vedere, uscăciune a gurii, impotență, retenție urinară și constipație. Constipația, în special, cauzată probabil de medicament neabsorbit în intestin (absorbție slabă), a fost un dezavantaj ha* starea poate duce la un ileus paralitic dacă nu se exercită o grijă extremă. Din acest motiv, se administrează frecvent catartice sau un parasimputomimetic (ex. nitrat de pilocarpină). Un alt efect advers este producerea de hipotensiune ortostatică (posturală) (adică amețeli când pacientul se ridică în poziție erectă). Administrarea prelungită a agenților de blocare ganglionară are ca rezultat o eficacitate redusă din cauza acumulării de tolerant, deși unii sunt mai predispuși la aceasta decât alții. Din cauza numeroaselor efecte secundare grave, agenții hipotensivi mai eficienți au înlocuit acest grup de medicamente.

Pe lângă aceste efecte adverse, există mai multe posibilități de utilizare a acestor medicamente. De exemplu, ele sunt foarte indicate în afecțiuni caracterizate prin reducerea severă a fluxului sanguin către un organ vital (de exemplu, insuficiență coronariană severă: infarct miocardic recent, tromboză retiniană și cerebrală), precum și în situațiile în care au existat reduceri mari ale volumului sanguin. În cea din urmă. Contraindicația există deoarece medicamentele blochează vasocosul normal: mecanisme compensatorii stricte necesare pentru homeozoză. O complicație potențial gravă, în special la pacienții de sex masculin cu hipertrofie de prostată, este reterbarea urinară.

leu. Aceste medicamente trebuie utilizate cu grijă sau deloc în prezența insuficienței renale, glaucomului, uremiei și stenozei pilorice organice.

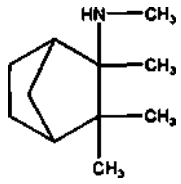
Camsilat de trimetafan, U5P. Camsilat de trimetafan, (+)-1,3-dibenzi Idecahy dro2-oxoimidazo[4,5-c|thieno[1,2-a]-tiolium 2-oxo-10-bomanesulfonatc (1:1) (Arfonad). constă din cristale albe sau o pulbere cristalină cu gust amar și miros ușor. Este solubil în apă și alcool, dar doar ușor solubil în acetonă și eter. pH-ul unei soluții apoase 1% este de 5,0 până la 6,0.

Acest agent de blocare ganglionară are acțiune scurtă și este utilizat pentru anumite proceduri neurochirurgicale în care sângerarea excesivă ascunde câmpul operator. Printre aceste operații sunt incluse anumite craniotomii. Acțiunea medicamentului este vasodilatație directă și, datorită acțiunii sale tranzitorii, este supus controlului minut cu minut. Această acțiune trecătoare o face însă inutilă pentru controlul hipertensiunii. Medicamentul este ineficient atunci când este administrat pe cale orală. Calea obișnuită de administrare este intravenoasă. Camsilat de trimetafan este indicat în tratamentul urgențelor hipertensive pentru a reduce rapid tensiunea arterială. Aceste urgențe pot include hipertensiune pulmonară asociată cu hipertensiune arterială sistemică și anevrism disectiv acut.



Camsilat de trimetafan

Clorhidratul de mecamilamină, clorhidratul de amină secundară de mecamilamină, clorhidratul de N,2,3,3-tctrametil-2-norbonunamină (Inversine), are un efect puternic de blocare ganglionică, aproape identic cu cel al hexametoniului . Are un avantaj față de majoritatea agenților de blocare a ganglionilor de a fi absorbit ușor și fără probleme din tractul gastro-intestinal. Este rar folosit, totuși, pentru tratamentul ! hipertensiune arterială moderată până la severă deoarece hipotensiunea arterială ortostatică severă apare atunci când medicamentul blochează ganglionii simpatici.



Clorhidrat de mecamilamină

AGENȚI DE BLOCARE NEUROMUSCULARĂ

Agenții care blochează transmiterea ACh la nivelul plăcii terminale ale motorului sunt numiți *agenți de blocare neuromusculară. Utilizarea* terapeutică a acestor compuși este în primul rând ca adjuvanți în anestezia chirurgicală pentru a obține relaxarea mușchilor scheletici. De asemenea, sunt utilizate în diverse proceduri ortopedice, cum ar fi alinierea fracturilor și corectarea luxațiilor.

Compușii utili din punct de vedere terapeutic din acest grup sunt denumiți uneori ca având activitate *curarifornică* sau *curaritimetică* în raport cu reprezentanții inițiali ai clasei, care au fost obținuți din curare. De atunci, compuși sintetici au fost preparați cu activitate similară. Deși toți compușii care se încadrează în această categorie, naturali și sintetici deopotrivă, aduc în mod substanțial același rezultat final (adică relaxarea musculară voluntară), există unele diferențe semnificative în mecanisme.

Posibila existență a unei joncțiuni între mușchi și nerv a fost sugerată încă din 1856, când Claude Bernard a observat că locul de acțiune al curarelui nu era nici nervul, nici mușchiul. Din acel moment, s-a convenit că ACh mediază transmiterea la joncțiunea neuromusculară printr-o secvență de evenimente descrise mai sus în acest capitol. Joncțiunea neuromusculară constă în impactul axonului într-o zonă specializată a mușchiului cunoscută sub numele de placa de capăt musculară. Axonul este acoperit cu o teacă de mielină, care conține nodurile lui Ranvier, dar este gol la sfârșit. Terminalul nervos este separat de placa terminală printr-un interval de 200 A. Membrana subsinaptică a plăcii terminale conține receptorul colinergic, canalele conductoare de ioni (care sunt deschise sub influența ACh) și AChE.

Una dintre diferențele anatomice dintre joncțiunea neuromusculară și alte situsuri receptive la ACh este absența în prima a unei bariere membranare sau a unei teci care învelește ganglionii sau constituie bariera hemato-encefalică. Acest lucru este important în accesibilitatea locului de acțiune pentru medicamente, în special compușii de amoniu cuaternar, deoarece trec prin membrane vii cu dificultate și selectivitate considerabil mai mari decât compușii care pot exista la o specie neionizată. Natura în esență goală (adică lipsa barierelor lipofile) a joncțiunii mioneurale permite accesul facil al compușilor de amoniu cuaternar. În plus, compușii cu dimensiuni moleculare considerabile sunt accesibili receptorilor din joncțiunea mioneurală . Ca urmare a acestei proprietăți, variațiile în structura chimică a cuaternarelor au o influență redusă asupra capacității potențiale a moleculei de a ajunge la receptorul colinergic din joncțiunea neuromusculară. Astfel, au fost observate următoarele tipuri de blocanți ai joncțiunii neuromusculare.

Agenți de blocare nedepolarizanți

În mod tradițional, *agenții de blocare nedepolarizanți* sunt un termen aplicat pentru a clasifica medicamentele care concurează cu ACh pentru locul de recunoaștere de pe receptorul nicotinic prin prevenirea depolarizării plăcii terminale de către neurotransmițător. Astfel, prin scăderea combinațiilor eficiente ACh-receptor, potențialul plăcii de capăt devine prea mic pentru a iniția potențialul de acțiune propagat. Aceasta duce la paralizia transmisiei neuromusculare. Acțiunea acestor medicamente este destul de similară cu cea a atropinei la nivelul receptorilor muscarinici ale ACh. Multe experimente sugerează că agonistul (ACh) și

antagonistul concurează pe o bază unu-la-unu pentru receptorii placii terminale. Medicamentele din această clasă sunt tubocurarina. dimetyltubocurarinc. pancuroniu şi galaminc.

Agenți de blocare depolarizanți

Medicamentele din categoria agenților de blocare depolarizante depolarizează membrana plăcii terminale musculare. Această depolarizare este destul de asemănătoare cu cea produsă de ACh însuși la nivelul ganglionilor şi al joncțiunilor neuromusculare (adică așa-numitul efect nicotinic), cu rezultatul medicamentului, dacă este în concentrație suficientă . în cele din urmă va produce un bloc. Fie mușchiul neted, fie voluntar, atunci când este provocat în mod repetat cu un agent depolarizant, devine în cele din urmă insensibil. Acest fenomen este cunoscut sub numele de *tahifilaxie* sau *desensibilizare* şi este demonstrat în mod convingător în condiții experimentale adecvate cu aplicații repetate ale ACh în sine, rezultatele indicând că în câteva minute placa de capăt devine insensibilă la ACh. Afirmațiile de mai sus pot implica că o acțiune de blocare de acest tip este clară, dar în condiții experimentale, nu este chiar atât de clară, deoarece un bloc care începe cu depolarizare poate recăpăta starea polarizată chiar înainte de blocare. În plus, depolarizarea indusă de creşterea concentrației ionilor de potasiu nu împiedică transmiterea impulsului. Din aceste motive şi din alte motive, probabil cel mai bine este să considerați acțiunea de blocare o desensibilizare până când apare o imagine mai clară. Medicamentele care se încadrează în această clasă sunt decamctoniul şi succinilcolina.

Curare şi alcaloizi curare

Inițial, *curare* a fost un termen folosit pentru a descrie colectiv otrăvurile săgeților foarte puternice folosite încă din timpuri de către indienii din America de Sud. Otrăvurile cu săgeți au fost preparate din numeroase surse botanice şi adesea erau amestecuri din mai multe extracte diferite de plante. Unii erau otrăvitori în virtutea unei acțiuni convulsivante, iar alții printr-o acțiune paralizantă . Numai cel din urmă tip este de valoare în terapie şi este vorbit de obicei ca curare.

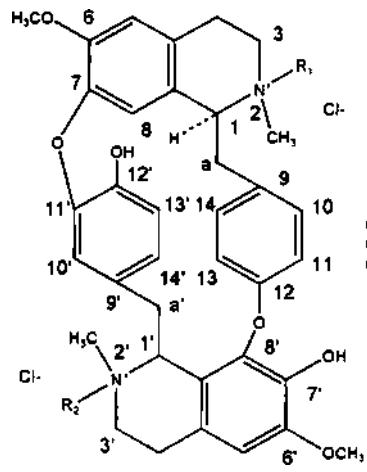
Investigațiile chimice ale curarelor nu au avut un succes deosebit din cauza dificultăților în obținerea de mostre autentice cu origine botanică certă. Abia în 1935 a fost un alcaloid cristalin pur, clorură de {/-tubocurarina, care posedă în mare măsură acțiunea paralizantă a curarului original, izolat dintr-o plantă. Wintcrsteiner şi Dutcher, [86] în 1943, au izolat acelaşi alcaloid. Ei au arătat însă că sursa botanică a fost *Chondodendron lotnenlosutn* (Mcnispermaccae) şi. astfel, a furnizat o sursă cunoscută a medicamentului.

În urma dezvoltării metodelor cantitative de biotestare pentru determinarea potenței extractelor de curar, a fost dezvoltat şi comercializat un curare purificat şi standardizat sub denumirea comercială Intocostrina (extract purificat de *C. tomentosum*), al cărui conținut solid era format din aproape jumătate (+)-tubocurarin solide. În urma acestor dezvoltări esențial de pionierat. Clorura de (+)-tubocurarinc şi iodura de dimetiltubocurarinc au apărut pe piață ca entități pure.

Clorura de tubocurarina, USP. Clorura de tubocurarina. (+)-tubocurarinc clorhidrat clorhidrat pentahidratc. se prepară din curare brut printr-un proces de purificare şi cristalizare. Clorura tubocurarinei apare sub formă de alb sau

alb gălbui până la alb gri, inodor, pondere cristalină care este solubilă în apă. Soluțiile apoase ale acestuia sunt stubl.' pentru sterilizarea la căldură.

Formula structurală pentru (+ (-tubocurarina a fost considerată a fi cea a lui la (diagrama structurii sec). Prin lucrările lui Everett ct al.. [87] structura este acum cunoscută tot cea a lui lb. Natura monocuatemară a lui lb astfel resesto a provocat o oarecare reevaluare a gândirii cu privire la baza teoretică a acțiunii de blocare, deoarece toate a presupus o structură anterioară). Cu toate acestea, acest lucru nu infirmă concluziile anterioare, natura dicuatemară a moleculei oferă o acțiune mai bună decât o natură monocuatemară (de exemplu, lb este aproximativ de patru ori mai puțin puternică decât clorură de dimetil tubocurarina (le) are o activitate specială a l.



(Ia) $R_1=R_2=CH_3$
(Ib) $R_1=H; R_2=CH_3$
(Ic) $R_1=CH_3, R_2=H$

Tubocurarina este un agent blocant nedepolarizant utilizat pentru acțiunea sa paralizantă asupra mușchilor voluntari, acțiunea la locul* fiind joncțiunea neuromusculară. Acțiunea sa este cerneală! Inhibarea AChE, cum ar fi neostigmina sau clorura de edrofoniu (Tensih O astfel de inhibare a acțiunii sale este necesară în aparatul respirator; jena cauzată de supradozaj. În plus, în concentrații ceva mai mari, tubocurarina poate etc. deschide canalul ionic şi adaugă o acțiune necompetitivă a blocului sau a restabilirii acestei acțiuni. Adesea, este necesară respirația artificială adjuvantă până la acțiunea maximă de curare.

{/-Tubocurarina se leagă doar pentru o milisecundă de receptor. totuşi efectul său farmacologic de paralizie musculară, pv duccd prin administrarea medicamentului intravenos în cursul intervenției chirurgicale, durează până la 2 ore. Baza acestui aclim farmacocinetica medicamentului. {/-Tubocurarina se administrează intravenos şi, deşi 30 până la 77% se leagă de proteinele pin, medicamentul este distribuit rapid în organele centrale ale corpului. inclusiv joncțiunile neuromusculare. Cam 1!'

de d-tubocurarinc se elimină nemodificat de către rinichi. Timpul său de înjumătățire este de 89 de minute.

Tubocurarina. sub formă de extract purificat, a fost folosit pentru prima dată în 1943 ca relaxant muscular în terapia cu șoc pentru tulburările mintale. Utilizarea sa a redus semnificativ incidența fracturilor osoase și a coloanei vertebrale și a luxațiilor cauzate de convulsii cauzate de șoc. În continuare, a fost folosit ca adjuvant în anestezie generală pentru a obține relaxarea musculară completă, utilizare care persistă până în zilele noastre. Înainte de a începe utilizarea sa, relaxarea musculară satisfăcătoare în diferite proceduri chirurgicale (de ex. operații abdominale) a fost obținută numai cu anestezie „profundă" cu anestezice generale obișnuite. Tubocurarina permite o anestezie în plan mai ușor, cu nn sacrificiu în relaxarea musculară atât de importantă pentru chirurg. O cantitate redusă de ubocurarina este administrată cu eter deoarece eterul însuși ■ca acțiune asemănătoare curarului.

Iodură de Vletocurină, USP. iodură de mctocurinc. (+)-Diiodură de (+)-ZO'-dimetilchondrocurarină (iodură de Metubină), se prepară din curar natural brut prin extragerea curarului cu hidroxid de potasiu metanolic. Când extractul este tratat cu un exces de iodură de metil, (+)-tubocurana este transformată în dimetil eter dicuaternar și cristalizează sub formă de iodură (vezi „Clorura de tubocurarine." de mai sus). Au fost fabricați și testați și alți eteri în afară de dimetil eterul. De exemplu, eterul dibenzilic a fost cu o treime mai activ ca clorura de tuhocurarina, iar compusul diizoprnpil a avut doar o jumătate din activitate. Pentru comparație, eterul dimetil are o activitate de aproximativ 4 ori mai mare decât clorura tubocurarinei.

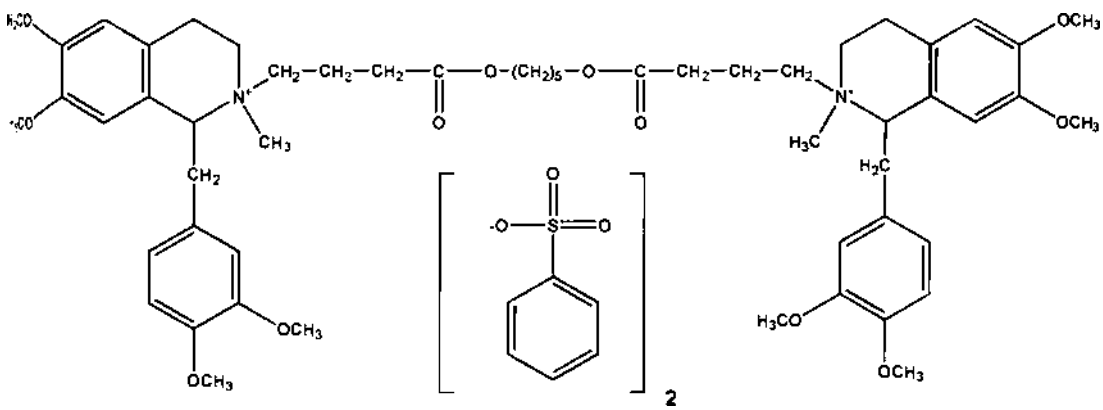
Acțiunea farmacologică a acestui compus este aceeași cu cea a clorurii tubocurarinei, și anume, un efect de blocare competitivă nedepolarizantă asupra plăcii terminale motorii a mușchilor scheletici. Este considerabil mai puternic decât rf-tubocurarinc. totuși și are avantajul suplimentar de a exercita un efect mult mai puțin asupra respirației. Efectul asupra respiratinului nu este un factor semnificativ în dozele terapeutice. Supradozajul accidental în vârstă este contracarat cel mai bine prin respirație forțată.

Compuși sintetici cu activitate curariformă

Curare, până în vremuri relativ recente, a rămas singurul agent de curarizare util; și acesta, UK>. suferit de o lipsă de standardizare. Declarația inițială din 1935 a structurii clorurii (+)-tubocurarinei, necontestată timp de 35 de ani, i-a determinat pe alți muncitori să spere la activitate în substanțe sintetice de mai puțină complexitate. Caracterul cuaternar de amoniu al alcaloizilor curare combinat cu activitatea cunoscută a diverșilor compuși simpli de oniu nu părea a fi enincidcntal. și a fost firesc cercetarea fnr să urmeze pe aceste linii. Unul dintre compușii sintetici descoperiti a fost comercializat în 1951 sub numele de Flaxedil (trietiodură de galamină). O varietate de alți agenți de blocare neuromusculară au fnllnwcd.

Besilat de atracuriu. bcsilat de atracuriu. 2-(2-carboxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-veratrilisochinoliniu benzensulfonat pentametilen ester (Tracrium). este un agent de blocare neuromusculară nedepolarizantă, care este de aproximativ 2,5 ori mai puternic decât (*l*-tubocurarina. Durata sa nf actinn (timp de înjumătățire. 0,33 hnurs) este mult mai scurtă decât cea a d-tubocurarinei. Medicamentul este tabolizat rapid și nnnenzimatic tn randament mai mic și mai mic (fig. 27). care nu au activitate de blocare neuromusculară. Experimentele în vitro arată că besilatul de atracuriu se descompune la pH 7,4 și 37°C printr-o reacție de eliminare Hoffman."" Besilatul de atracuriu suferă o dedesificare enzimatică a funcției sale de ester pentru a produce un alcool cuaternar și inhibitori ai quaternari - piridostigmina antagonizează paralizia prin besilat de atrac.

Clorura de doxacuriu. Structura mnleculară a clorurii de dox-acuriu. Succinat de clorură de 1.2.3.4-tctrahidro-2-(3-hidroxipropil)-6,7.8-trimetoxi2-metil-1 - (3.4.5-trimethnxibenzil) izochinoliniu (Nuromax). oferă



Atracurium Besylate

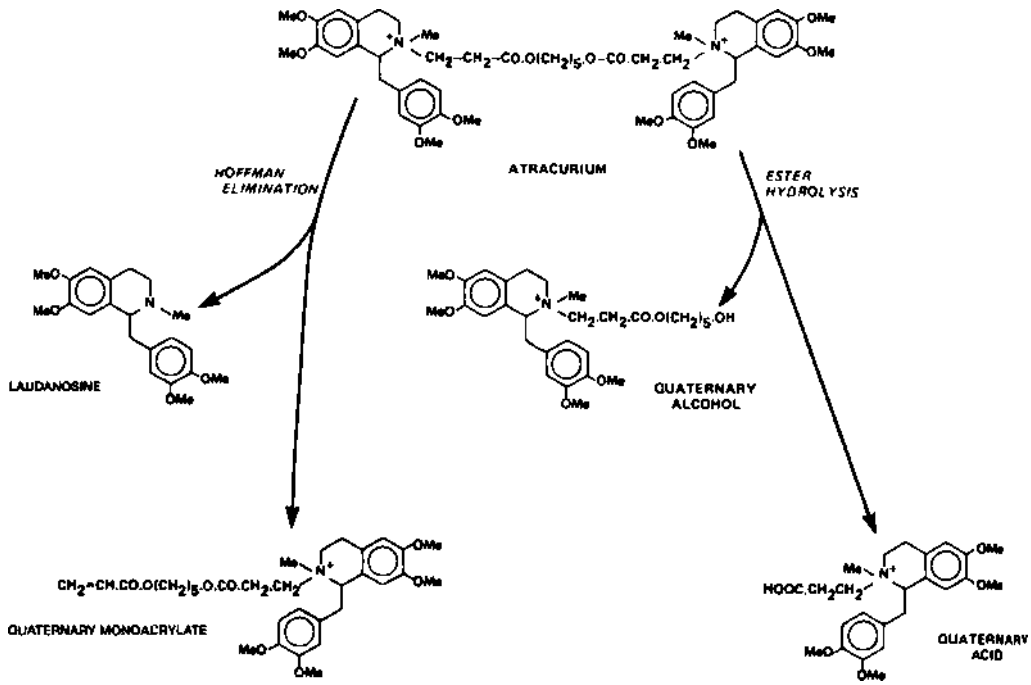
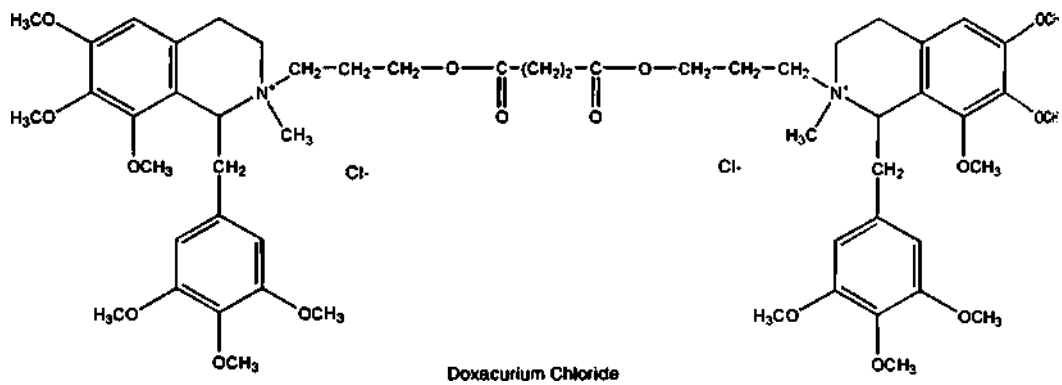
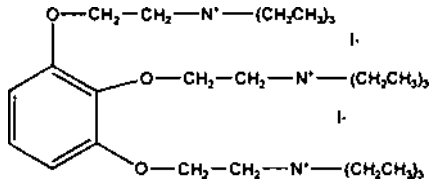


Figure 17-20 ■ Hoffman elimination and hydrolysis reactions of atracurium.

posibilitate pentru 10 stereoizomeri: 4 perechi *dl* si doua forme *mezo* . Din cei 10 stereoizomeri. 3 sunt configurații all-rraris, iar acestea sunt singurele active.*' Clorura de doxacuriu este un agent de blocare nedepolarizant cu acțiune lungă. Medicamentul diferă de medicamente precum galiu și pancuroniu prin faptul că nu are activitate vagolitică. Este folosit ca relaxant al mușchilor scheletici în procedurile chirurgicale care se estimează că vor dura mai mult de 90 de minute.

Trietiodură de galamină, USP. Trietiodură de galamină, [i'-fenenil-tris(oxietilen)]tris[trietilamoniuml triio
dide (Flaxedil). este un relaxant al mușchilor scheletici care funcționează biblocând transmiterea neuromusculară într-un mod similar cu cel al d-tubocurarinc (adică un agent de blocare nedepolarizant). Are însă unele diferențe. Are efect vagolitic puternic și o scădere persistentă a funcției neuro-musculare după doze succesive care nu pot fi depășite de inhibitorii de colinesterază. Trietiodura de galamină are, de asemenea, proprietăți antagoniste muscarinice și se leagă cu o afinitate mai mare de M ; receptori decât la receptorul M. Această ultimă caracteristică poate determina acțiunea sa vagolitică puternică / [9 w]





I.

I.

eu -

Trietiodură de galamină

Medicamentul este contraindicat la pacienții cu miastenia gravis și trebuie reținut că acțiunea sa este cumulativă . ca la curare. Antidotul pentru trietiodură de galamină este neostigmina.

Clorura de mivacuriu. Clorura de mivacuriu. I.2.3.4-Clorura de tetrahidro-2-(3-hidroxipropil)-6,7-dimetoxi-2-metil-l3.4.5-trimetoxibcnzil)izochinoliniu. (E)-4-octandioat (Mivacron). este un amestec de trei stereoizomeri. *el tmns-irans, cis-trans.* și dicstcrs *cis-cis* . fiecare dintre ele are proprietăți de blocare neuromusculară. Izomerul *cia-cis* este cu aproximativ o zecime mai puternic decât ceilalți izomeri. Clorura de mivacurium este un medicament nedepolarizant cu acțiune scurtă utilizat ca adjuvant la anestezie pentru relaxarea mușchilor scheletici. Medicamentul este hidrolizat de esterazele plasmatice și este probabil ca agenții anticolinesterazici utilizați ca antidoturi să prelungească mai degrabă decât să inverseze efectele medicamentului.

Bromură de pancuroniu. Deși pancuroniu bromidă . 2/8.I6/3-dipiperidino-5a-androstan-3a.I7/B-diol diacetat dimcthobrotnidc (Pavulon). este un produs sintetic, se bazează pe alcaloidul natural malouetină. găsite în otravurile săgeților folosite de africanii primitivi. Bromura de pancuronium acționează asupra receptorului nicotinic și în canalul ionic, inhibând fluxurile ionice normale.

Acest agent de blocare este solubil în apă și este comercializat în concentrații de 1 sau 2 mg/mL pentru administrare intravenoasă . Este un blocant tipic nedepolarizant, cu o putere de aproximativ 5 ori mai mare decât cea a clorurii (+)-tubocurarinei și o durată de acțiune aproximativ egală cu cea din urmă. Studiile indică faptul că are un potențial mic sau deloc de eliberare de histainină- mg sau activitate de blocare a ganglionilor și că are efect de legătură asupra sistemului circulator, cu excepția faptului că provoacă o ușoară creștere a pulsului. După cum s-ar putea aștepta. ACh,

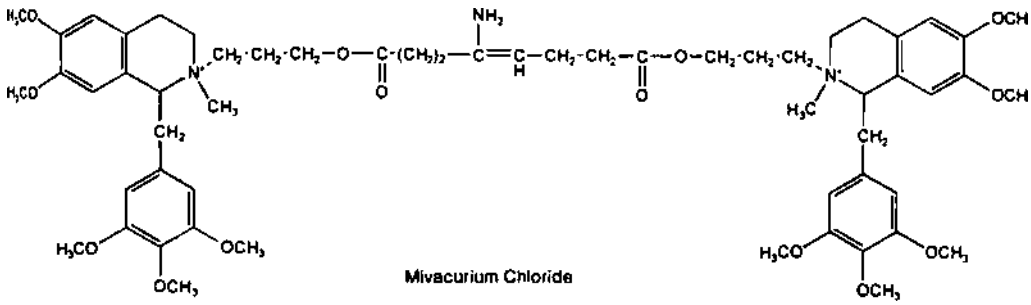
anticolinesterazele și ionii de potasiu îl antagonizează competitiv. în timp ce acțiunea sa este sporită de anestezice de inhalare precum eterul, halotanul, enflurancul. și mctoxifluran. Această din urmă creștere a activității este deosebit de importantă pentru anestezist, deoarece medicamentul este frecvent administrat ca adjuvant la procedura anestezică pentru relaxarea mușchiului scheletic. Poate că cea mai frecventă reacție adversă la acest agent este prelungirea ocazională a blocului neuro-muscular dincolo de timpul obișnuit, situație care poate fi de obicei controlată cu neostigmină sau prin ventilație manuală sau mecanică, deoarece dificultatea respiratorie este o manifestare proeminentă a acțiunii prelungite de blocare.

După cum sa indicat, principala utilizare a bromurii de pancuroniu este ca adjuvant la anestezie, pentru a induce relaxarea mușchilor scheletici, dar este, de asemenea, utilizată pentru a facilita gestionarea pacienților supuși ventilației mecanice. Doar clinicienii cu experiență dotați cu facilități pentru aplicarea respirației artificiale ar trebui să o administreze. iar doza trebuie ajustată și controlată cu atenție.

Bromură de pipecuriu. Bromură de pipecuriu. 4,4'-(3a. 17^-dihidroxi-5a-androstan-2/3. I6/8-ilen)bis(1,1- diacetat de dimetilpiperaziniumjdibromură (Arduan). este un relaxant muscular nepolarizant similar, atât din punct de vedere chimic, cât și clinic, cu bromura de pancuroniu și este adjuvant ca adjuvant de lungă durată la bromura de pancuroniu. pacienții sub ventilație mecanică.

Bromură de vecuroniu. Bromură de vecuroniu. I-(3a. 17/3-dihidroxi-2/3-piperidino-5a-androstan-I6/3-il)-I-melh-ilpiperidiniu bromură diacelale (Norcuron), este analogul mono cuaternar al bromurii de pancuroniu. Aparține clasei agenților de blocare neuromusculară nedepolarizantă și produce efecte similare cu cele ale medicamentelor din această clasă. Este instabil în prezența acizilor și suferă hidroliza treptată a funcțiilor sale esterice în soluție apoasă. Soluțiile apoase au un pH de aproximativ 4,0. Acest medicament este utilizat în principal pentru a produce relaxarea mușchilor scheletici în timpul intervenției chirurgicale și pentru a ajuta la respirația controlată după ce a fost indusă anestezia generală.

Clorura de succinilcolină, USP. Plimbare cu succinilcolină cu cloro . succinat de clorură de colină (2:11 (Anectină. Sucostrin). este o substanță cristalină albă, inodoră, care este liber solubilă în apă pentru a da soluții cu un pH de aproximativ 4. Este stabilă

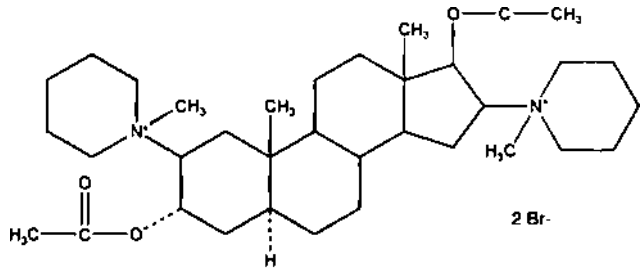


Mivacurium Chloride

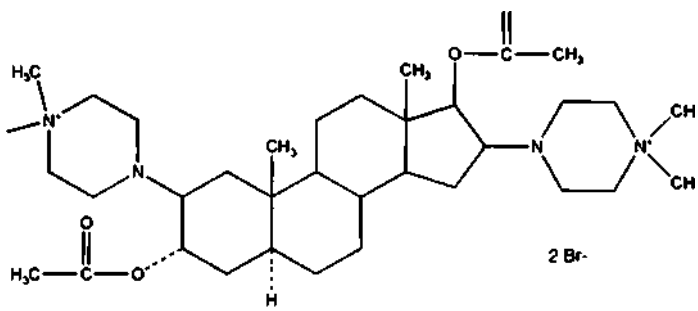
în soluţii acide dar instabile în alcali. Soluțiile apoase trebuie refrigerate pentru a asigura stabilitatea.

măsurile de susținere adecvate.

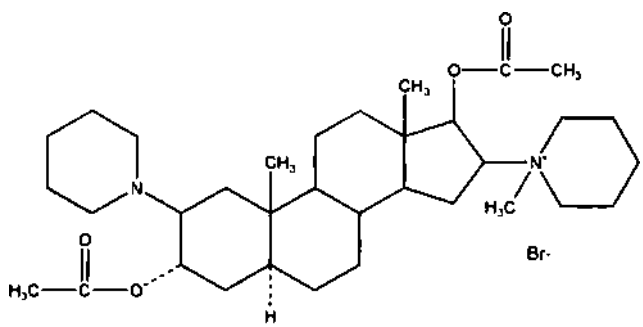
Se foloseste ca relaxant muscular pentru aceeasi indicatie» a> alti agenti



Pancuronium Bromide



Pipecurium Bromide



Vecoronium Bromide

Clorura de succinilcolină se caracterizează printr-o durată foarte scurtă de acțiune și o recuperare rapidă datorită hidrolizei rapide după injectare. Aduce paralizia musculară tipică cauzată de blocarea transmiterii nervoase la joncțiunea mioneurală. Dozele mari pot provoca depresie respiratorie temporară, ca și în cazul agenților similari. Acțiunea sa, în contrast cu cea a (+)-tubocurarinc. nu este antagonizat de neostigmină, fizostigmină sau clorură de edrofoniu.

Aceste medicamente anticolinesterazice prelungesc de fapt acțiunea clorurii de succinilcolină, ceea ce sugerează că medicamentul este probabil hidrolizat de colinesteraze. Se spune că durata scurtă de acțiune a acestui agent curare-1 ike face ca un antidot să fie inutil dacă sunt disponibile curare. Poate fi folosit pentru cither short sau Ira; perioade de relaxare, în funcție de unul sau sen ml

se fac injecții. În plus, este potrivit pentru administrarea intravenoasă continuă prin picurare.

Clorura de succinilcolină nu trebuie utilizată cu tiopental sodiu din cauza alcalinității ridicate a acestuia din urmă. Dacă sunt utilizate împreună, acestea trebuie administrate imediat după amestecare; cu toate acestea, injecția separată este de preferat.

REFERINȚE

1. Dale. HH-. J. Pharmacol. Exp. Acolo. 6:147. 1914.
1 Loewi. O.: Arh. Gesamte. Physiol. (Pflucgcrs) 189:239. 1921.
2. Zola-Morgan. S.. şi Squire, LR: Annu. Pr. Neurosci. 16:547.1994.
4. Sincer. HS. und Wen. WY.: Discută. Faraday Soc. 24:133. 1957.
5. Hille. B.: Ann. Rev. Physiol. 38:1.39. 1976.
6. Karlin. A.: În Cotman. CU, Poste. G.. şi Nicolson. GL (eds.). Suprafaţa celulară şi funcţia neuronală. Amsterdam. Elsevier Biomedical. 1980. p. 191.
7. Schimbări. JP. Devillers-Thiery, A. şi Chcrmoulli. P.: Ştiinţă 225.1335. 1984.
8. Anholt. R.. el a).: In Marionosi. AN (cd.). Enzymes of Biological Membranes, voi. 3. New York. Presa Plenum. 1985.
9. Raftery. MA, şi colab.: Science 208:1445. 1980.
10. sergent. PB: Neuroscience 16:403. 1994.
11. Dani. JA: Biol. Psihiatrie 49:166. 2001.
12. Rattray. M. Biol. Psihiatrie 49:185. 2001.
13. Goyal. R. K : N. Engl. J. Med. 321:1022. 1989.

l 14. Birdsall. NJM. şi colab.: Pharmacology 37(Suppl.):22. 1988.

IS. Muuchlur. E.. şi colab.: Prog. Pharmacol. Clin. Pharmacol. 7:13. 1989. 16. Doods, H. N., şi colab.: Prog. Pharmacol. Clin. Pharmacol. 7:47. 1989.

17. Barnes, PJ: Life Six. 52:521. 1993.
16. Rubanyi. GM: J. Cell Biol. 46:27. 1991.

cel 19. Kilbinger. H.. Dietricht. C.. şi von Bardeleben. RS: J. Physiol. Paris 87:77. 1993.
20. Linder. EU. şi Gilman. A.E: Şase. A.m. 27:56. 1992.
21. Caufteld. MP: Pharmacol. Thcr. 58:319. 1993.
22. Berridge. MJ şi Irvine. RF: Nature 312:315. 1984.
23. Berridge. MJ: Da. Rev. Biochim. 56:159. 1987.
24. Clapham. DE: Ann. Pr. Neurosci. 17:441, 1994.
25. Haga. T.. şi Nadu. H.: Biochim. Biophys. Acta 291:564. 1973.
26. Călăreţ. C. 1, şi colab.: J. Med. Chern. 12:134. 1969.
27. Aquilonius. SM. şi colab.: Acta Pharmacol. Toxicol. 30:129. 1979.
& Whittaker, VP: Trends Pharmacol. Şase. 7:312. 1986.
29. Namba. T.. şi Grob. D.: J. Neurochem. 15:1445. 1968.
*0. Partington. P.. Feeney. J. şi Burgen. ASV: Mol. Pharmacol. 8: 269. 1972.
31. Casey. AF: Prog. Med. Chern. 11:1, 1975.
32. Behling. RW. si altele: Proc. Nall. Acad. Şase. SUA 85:6721. 1988.
33. Valea de Nord. G.. şi Hacksell, U.: J. Med. Chern. 36:967. 1993.
34. Schmeideberg. O.. şi Koppe. R.: Muscarina, Alka otrăvitoare id des Fiielgenpiltzcs. Leipzig. Pasăre. 1869.
35. Hardegger. E. şi Lohse. F.: La naiba. Cuvânt. Acta 40:2383. 1957.
36. Trumpp-Kallmeyer. S.. el al.: J. Med. Chern. 35:3448. 1992.
37. Triggle. DJ şi colab.: J. Med. Chim. 34:3164. 1991.
38. Artens. EJ şi Simonis. AM: În deJong. H. (cd.). Metode cantitative în farmacologie. Amsterdam. Elsevier. 1969.
ft Ing. H. R Science 109:264. 1949.
40. Hernandez, M.. şi colab.: Br. J. Pharmacol. 110:1413. 1993.
41. Bebbington. A. şi Brimhlecombe. RW: Adv. Drug Res. 2:143. 1965.
42. Ren. L N.. Nakane. T.. şi Chibu. S.: J. Curdiovasc. Pharmacol. 22: 841. 1993.
4. . Morrison. KJ şi Vunhoutte. PM: Br. J. Pharmacol. 106:672.1992.
44. Nunes, MA, şi Bruchmann-Hanssen. EJ: J. Pharm. Sei. 63:716. 1974.

45. Williams. PD. şi colab.: Pharmacology 23:17 7. 1992.
46. Gabelt. B. T.. şi Kaufman. PL: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 263:1133. 1992.
47. Müllurkey. G.: Inhibitorii colinesterazei în boala Alzheimer. Auck land. Adis International. 1999.
48. Berman. AH. Yguerabide. J. şi Taylor. P.: Biochemistry 19:2226. 1980.
49. Englehurd. N.. Prehul. K.. şi Nenner. M.: Angew. Chim. Int. Ed. 6: 615. 1967.
50. Ordentlich. A., et al.: J. Biol. Chim. 268:17083. 1993
51. Shufferman. A., cl al.: J. Biol. Chim. 267:17640. 1992.
52. Wilson. IB. Harrison. MA şi Ginsberg. S.: J. Biol. Chim. 236: 1498. 1961.
53. Ellis. S.. Krayer. O.. şi Plachte. FL: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 79: 309. 1943.
54. Enz. A..et al.: Prog. Brain Res. 98:431. 1993.
55. O'Brien. R. D.: Mol. Pharmacol. 4:121. 1968.
56. Calvey. H. T.: Biochim. Pharmacol. 16:1989. 1967.
57. Veri. WK, şi colab.: N. Engl. J. Med. 315:1241. 1986.
58. Molloy. DW. et ul.: Can. Med. conf. univ. J. 144:29. 1991.
59. Heath. D. F.: Otrăvuri organofosforice. Oxford, Pergamon Press. 1961.
60. Oosterban. RA şi Cohen. JA Locul activ al esterazelor. În Goodwin. T. W.. Harris. IJ şi Hanley. B. S. (eds.). Structura şi activitatea enzimelor. New York. Presa Academică. 1964.
61. Linn. JG. şi Tomurelli. R. C.: Am. J. Oftalmol. 35:46. 1952.
62. Comme. J. H. şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 87:281. 1946.
63. Gage. JC: Biochim. J. 54:426. 1953.
64. Nakatsugawa. T.. Tolmnn. N. M.. şi Dahm. PA: BiiK'hcm. Pharma col. 17:1517. 1968.
65. Mountner. LA şi Cheatam. R. M.: Enzymologia 25:215. 1963.
66. Stephenson. RP: Br. J. Pharmacol. Chcmmama. 11:379. 1956.
67. Arieni. E. J.: Adv. Drug Res. 3:235. 1966.
68. Paton. WDM: Proc. R. Soc. Lond. B 154:21. 1961.
69. Lung. J. P., colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 117:29. 1956.
70. AMA Drug Evaluations Annual 1994. Chicago. Asociaţia Medicală Americană. 1994. p. 894.
71. Tăiaţi. L.. şi Nador. K.: J. Pharm. Pharmacol. 9:209. 1957.
72. Extraterestrii. EJ. Simonis. A.M. şi Van Rossum. JM: În Anens. EJ (ed.). Farmacologie moleculară. New York. Presa Academică. 1964. p. 205.
73. Kondritzer. AA şi Zvirblis. P.: J. Am. Farmacia. conf. univ. Şase. Grâu. 46: 531. 1957.
74. Cushny. A. R.: J. Physiol. 30:176. 1904.
75. Doods. HN, şi colab.: Eur. J. Pharmacol. 250:223. 1993.
76. Fuder. M..şi Meincke. M.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 347:591. 1993.
77. Lazareno. S.. şi Birdsall. NJ: Br. J. Pharmacol. 109,1120. 1993.
78. Karczmar. AG (cd.): Enciclopedia Internaţională de Farmacologie şi Terapeutică. Sectă. 12. Agenţi de blocare şi stimulare ganglionare, voi. I. Berlin. Springer-Verlag. 1980.
79. Skok. VI: În Karkevici. DA (ed.). Farmacologia transmiterii ganglionare. Berlin. Springer-Verlag. 1980, p. 7.
80. Greengard. P.. şi Kebabian. JW: Fed. Proc. 33:1059. 1974.
81. Ciocan. R.. şi Giachetti. A.: Life Sei. 31:2291. 1982.
82. Volle. RL. şi Hancock. JC: Fed. Proc. 29:191,3. 1970.
83. Van Rossum. JM: Inl. J. Neuropharmncol. 1:97. 1962.
84. Van Rossum. JM: Int. J. Neuropharmucol. 1:403. 1962.
85. Palon. WDM. şi Zaimis. EJ: Br. J. Pharmacol. 4:381. 1949.
86. Wintersteiner. O.. şi Dutcher, JD: Science 97:467. 1943.
87. Everett. AJ. Lowe. LA şi Wilkinson. S.: Chim. comun. 1020. 1970.
88. Stenlakc. JB, şi colab.: Br. J. Anaesth. 55:3S. 1983.
89. USAN şi Dicţionarul USP al numelor de medicamente. Rockville. MD. Convenţia Farmacopeală a Statelor Unite. 1994, p. 231.
90. Burke. R. E.: Mol. Pharmacol. 30:58. 1986.

CAPITOLUL 18

Diuretice

DANIEL A. KOECHEL

Un *diuretic* este definit ca o substanță chimică care crește rata de formare a urinei. Acțiunea *principală* a majorității diureticelor este inhibarea directă a transportului Na' la unul sau mai multe dintre cele patru locuri anatomice majore de-a lungul nefronului unde are loc reabsorbția Na $^{+}$ · Deoarece sistemele de transport Na' în fiecare dintre aceste locații sunt unice, există un set diferit de caracteristici structurale relativ rigide pe care un diuretic trebuie să le posede pentru a inhiba reabsorbția Na' la fiecare loc. O - importanță suplimentară sunt *evenimentele secundare (sau indirecte)* care sunt declanșate ca urmare a acțiunii primare a diureticului. Natura și amploarea multora dintre efectele secundare observate depind de locusul de acțiune al diureticului și de răspunsul situsurilor nefronice „în aval" la o livrare îmbunătățită de lichid, Na'. sau alte substanțe dizolvate. Evenimentele secundare sunt destul de caracteristice pentru fiecare clasă de diuretice și sunt adesea foarte previzibile dacă cititorul are o înțelegere a proceselor fiziologice renale normale. În mod colectiv, efectele primare și secundare induse de un diuretic determină modelul său de excreție a electroliților. Un diuretic posedă de obicei o anumită combinație *»(proprietăți natriuretic, chlnrurctic, saluretic . kaliuretic. bicarbonaturetic sau calciuretic* . în funcție de creșterea excreției renale de Na ' . Cl . Na *7Cr. K '. HCOj , sau respectiv Ca $^{2+}$.).

În acest capitol este prezentată funcția normală a nefronului , inclusiv cele patru situsuri de absorbție majore pentru Na' și alte substanțe dizolvate importante și evenimentele fiziologice renale care apar atunci când reabsorbția Na* și a apei sunt modificate de starea de hidratare, boală sau aportul de diuretice a pacientului. Aceasta este urmată de o discuție despre fiecare clasă de diuretice de uz curent. O cunoaștere a caracteristicilor structurale importante și a situației (sidiului) de acțiune a fiecărei clase de diuretice ar trebui să ofere cititorului o mai bună înțelegere a factorilor care dictează natura și amploarea diurezei anticipate și a efectelor secundare asociate.

ANATOMIA SI FIZIOLOGIA NEFRONULUI

Unitatea funcțională a rinichiului este nefronul cu glomerulul însoțitor (fig. 18-1). Există aproximativ un milion de nefroni în fiecare rinichi. Sângele (sau, mai potrivit, plasma), din care se formează toată urina, este adus în fiecare nefron din cadrul rețelei capilare glomerulare (Fig. 18-2). Multe componente ale plasmei sunt filtrate în spațiul lui Bowman. În timpul procesului de formare a urinei, filtratul glomerular rezultat curge prin porțiunile contorte și drepte ale tubului proximal, din marginea descendentă a ansei Henle, porțiunile subțiri și groase ale membrului ascendent al ansei Henle, zona maculei dense.

celule, tubul contort distal (denumit și *tubul distal timpuriu),* tubul de legătură (denumit și *tubul distal târziu)* și tubul colector cortical și medular . Fiecare dintre aceste segmente de nefron constă din tipuri de celule unice din punct de vedere ultrastructural și funcțional. Rolul fiziologic al glomerulului și al fiecărui segment de nefron este discutat mai jos, deoarece se referă la manipularea substanțelor dizolvate importante și a apei la persoanele normal hidratate (normovolemice) și deshidratate (hipovolemice) și la pacienții afectați de diverse tulburări edematoase (de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă, ciroză cu neroză, liverozâ și nefrozâ).

FUNCŢIE

Funcția nefronului când volumul plasmatic este normal (normovolemie sau euvolemie)

Pe măsură ce sângele este livrat către fiecare glomerul, multe (dar nu toate) componentele sale sunt filtrate în spațiul lui Bowman prin „porii" din buclele capilare glomerulare. Mai multe proprietăți fizico-chimice ale fiecărei componente ale sângelui dictează măsura în care aceasta este îndepărtată din sânge prin filtrare glomerulară. Acestea includ masa moleculară relativă a componentei (Mr). sarcina totală (se aplică în primul rând moleculelor mari). și gradul și natura legării la proteinele plasmatice. De exemplu, proteinele plasmatice cu un M, peste 50,0011 Da și celulele roșii din sânge nu sunt ușor filtrate, în timp ce Mr $_{scăzut}$. componentele nelegate la proteine (de exemplu, Na $^{+}$, K'.Cl. HCOf. glucoză și aminoacizi) sunt filtrate cu ușurință.

Viteza de *filtrare* a componentelor plasmatice care au un M $_{r}$ mai mic de 50.000 Da și nu sunt legate de proteinele plasmatice

- Depinde direct de presiunea hidraulică (hidrostatică) din vascularizația renală (creată de inima de pompare l. care tinde să alunge apa și substanțele dizolvate din capilarele glomerulare în spațiul lui Bowman).
- Se raportează invers cu presiunea oncotică plasmatică (presiunea noastră creată de proteinele plasmatice din interiorul sistemului vascular). care tinde să rețină sau să împiedice filtrarea islului și a substanțelor dizolvate prin capilarele glomerulare în Bovs man * spațiul [1]
- Urmeaza semnalele intrarenale care permit fiecarui nefron sa aljce rata de filtrare prin propriul nawirl capilar jrlotnenilar (adica feedback tubuloglomcrular F

Clar. starea functionala cardiovasculara si renala <v un individ va afecta si rata de filtrare a componentelor plauiu prin glomeruli. În plus, nou-născuții îi ajută pe vârstnici să aibă, de obicei, o rax de filtrare glomerulară (RFG) redusă. deși din motive diferite.'- ' [1]

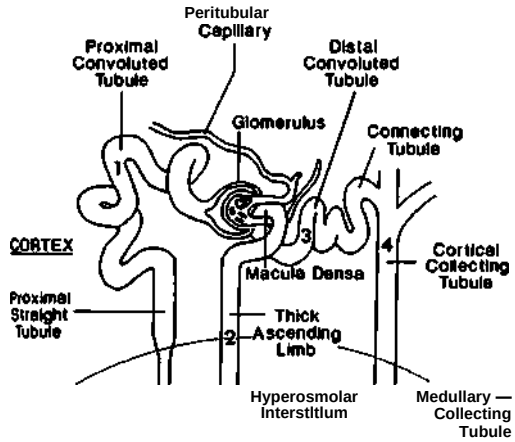


Figura 18-1 ■ Anatomia nefronului, indicând cele patru locuri de reabsorbție a sodiului (1-4).

Fracția din fluxul total de plasmă renală care este filtrată colectiv de glomeruli pe unitatea de timp (adică fracția de filtrare) este de aproximativ o cincime ? Aceasta înseamnă că doar o cincime sau 20%) din plasma prezentată la rinichi într-o perioadă dată este supusă filtrarii la nivelul glomeruli (adică aproximativ 650 ml de plasmă curg prin rinichi în fiecare minut, din care aproximativ 125 mUminut este filtrat prin capilarele glomerulare). Celelalte patru cincimi (sau 80%) din

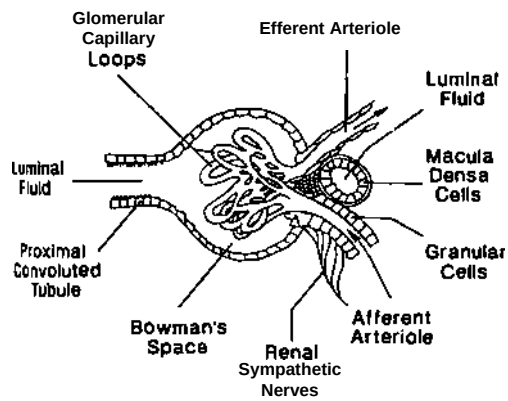


Figure 18-2 ■ Juxtaglomerular apparatus (JGA). Urine is 'ormed from the filtration of plasma through the glomerular capillary loops into Bowman's space. The JGA is of paramount rwtance for the operation of the tubuloglomerular feedback TKhanism, which allows a nephron to regulate the glomerular ilration rate of its own glomerulus.

fluxul plasmatic renal este îndreptat spre capilarele peritubulare (fig. 18-1).

În fiecare minut se formează doar 1 ml de urină din cei 125 ml de filtrat glomerular. [5] Astfel, aproximativ 99% din filtratul glomerular este în mod normal reabsorbit .

Cantitatea *absolută* a fiecărei componente a plasmei filtrabile care ajunge în spațiul lui Bowman — *încărcătura filtrată o (* o substanță — depinde direct de RFG și de concentrația în plasmă a porțiunii de substanță filtrabilă care nu este legată de proteinele plasmatice. Adică, încărcătura filtrată a unei substanțe este egală cu RFG (în mililitri pe minut) ori mai mare decât concentrația de substanță nelegată în plasmă (în mililitri pe minut) (în cantitate de [5] mililitri în plasmă). Filtratul glomerular care găzduiește încărcătura filtrată a unui anumit dizolvat este denumit mai jos lichid *luminal,* deoarece intră în lumenul fiecărui nefron imediat după părăsirea spațiului lui Bowman. În următoarea discuție, atenția se concentrează asupra procentului de încărcare filtrată de Na [1] și alte substanțe dizolvate cheie care sunt reabsorbite (adică transportate de la nivelul celulelor luminale, cu trecerea în tubul renal substițial, în ultimă instanță). vascularizație) la diferite situsuri nefronice.

Există patru locuri anatomice majore de-a lungul nefronului care sunt responsabile pentru cea mai mare parte a reabsorbției Na [1 " (Fig. 18-1): ***locul 1.*** **porțiunile contorte și drepte ale tubului proximal:** ***locul 2.*** **membrul ascendent gros al ansei Henle;** ***locul 3.*** **tubul contort distal: și** ***locul 4.*** **tubul colector cortical implicat procesul de transport . în reabsorbția Na' la fiecare dintre aceste locuri sunt evidențiate în figurile 18-3 până la 18-6 și sunt discutate în ordine.**

SITE-UL 1

Porțiunile contorte și drepte ale tubului proximal sunt responsabile pentru reabsorbția

- **Aproximativ 65% din încărcăturile filtrate de Na*. Cl . Ca : '. și apă "' [7]**
- **80 până la 90% din încărcăturile filtrate de HCO3 ." "fosfat. [7] și urat'**
- **În esență, 100% din încărcăturile filtrate de glucoză, aminoacizi și proteine cu conținut scăzut de M".**

Astfel, în circumstanțe normale, tubul proximal are o capacitate de reabsorbție extraordinară. Există în primul rând două forțe motrice pentru această activitate de reabsorbție ridicată. În primul rând, deoarece plasma

din capilarele peritubulare (Fig. 18-l) are o presiune hidraulică mai mică și o presiune oncotică mai mare decât lichidul luminal sau plasma livrată în glomerul lus (din cauza eliminării apei, dar nu a proteinelor din plasmă în timpul filtrării glomerulare), există o mișcare netă a conținutului lichidului luminal într-o direcție reabsorbtivă. În al doilea rând, Na'/K' -ATPaza. situat strategic pe membrana antiluminală (uneori denumită *membrană bazolaterală, peritubulară* sau contraluminală) a celulelor tubulare proximale, catalizează contratransportul intracelular Na" în interstițiu și K [1] [extracelular] în celulele tubulare proximale [10] (Fig. 18-3) . creează un deficit de Na7 intracelular · un surplus de K' intracelular și o tensiune orientată negativ în interiorul celulelor tubulare proximale.

Ca răspuns la acțiunea Na7K7 · ATPazei. N / A'

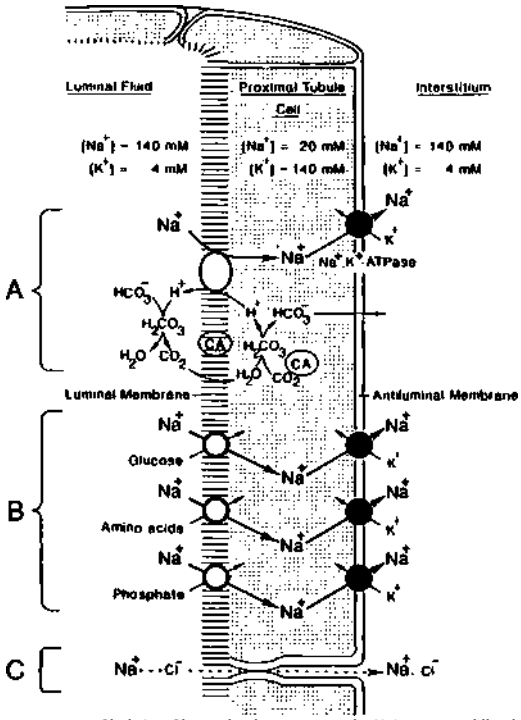


Figura 18-3 ■ Situl 1 ; Sistemele de transport de Na* responsabile de reabsorbția Na' și a substanțelor dizolvate asociate în tubul proximal. A. Reabsorbția transcelulară a Na [4] /HC0j', care este controlată de anhidraza carbonică *(CA).* Acetazolamida și alți inhibitori de CA blochează reabsorbția Na pe această cale. B. Reabsorbția transcelulară a [Na4] cuplat la glucoză, aminoacizi și fosfat C Transport paracelular al Na'/Cl. Niciun agent disponibil comercial nu inhibă reabsorbția Na1 [pe] căile B sau C. Na*/K'-ATPaza este indicată prin *cercuri umplute* pe membrana antiluminală.

în fluidul luminal se deplasează în jos pe gradientul de concentrație în celulele tubulare proximale printr-o combinație de cel puțin trei procese distincte (etichetate *A. B* și *C* în Fig. 18-3). Primul mecanism de reabsorbție a Na * la locul I implică anhidraza carbonică (CA). care se află în citoplasmă și pe marginea în perie a celulelor tubulare proximale (Fig. I8-3A). H4 · generate ca urmare a acțiunii CA intracelular. este schimbat (adică contratransportat) cu Na* filtrat în fluidul luminal. Na [4] care intră în celulele tubulare proximale în timpul schimbului cu H* este apoi pompat în interstiții de către Na4 [/] K *-ATPaza din membrana antiluminală. H4 secretat (adică transportat în sus sau împotriva gradientului său) în fluidul luminal reacționează acolo cu HCOj* filtrat pentru a genera acid carbonic · Se descompune acidul carbonic . atât în mod spontan cât și cu ajutorul periei marginate CA. la dioxid de carbon și apă. Dioxidul de carbon difuzează în celulele tubulare proximale și este convertit înapoi în HCOf. care trece ulterior din celulele tubulare proximale, prin membrana antiluminală.

și în interstițiu prin intermediul unui simpoter Na [1] /HCO>" în membrana antiluminală. CA este foarte abundentă în porțiunea contortă a tubului proximal uman, dar este inexistentă în porțiunea dreaptă.* Astfel, procesele descrise tocmai au loc în primul rând în porțiunea contortă a tubului proximal și reprezintă reabsorbția% a sarcinii filtrate a 25 Na204 · (sau aproximativ o treime din încărcătura filtrată de Na [1] care este reabsorbită la locul 11 și aproximativ 80 până la 90% din încărcătura filtrată de HCO,". [8] "

Cel de-al doilea mecanism prin care Na' iese din fluidul luminal la locul I implică cotransportul său în celulele tubulare proximale împreună cu glucoză, aminoacizi sau fosfat" (Fig. I8-3B). Ultimele trei substanțe dizolvate intră în celulele tubuk proximale în raport cu gradienții lor de concentrație. Reabsorbția Na [4] care intră în celulele tubulare proximale este completă atunci când aceste celule subtubulare proximale sunt finalizate. pompat în interstițiu de către membrana anlilunială legată de Na [4] /K - ATPaza și apoi trece în capilarele peritubulare adiacente . Cantitatea de Na [4] reabsorbită de acest tip de transport variază și depinde de încărcăturile filtrate ale celor trei substanțe dizolvate. 90% din încărcătura filtrată de fosfat sunt în mod normal îndepărtate din fluidul luminal și ulterior reabsorbite .

Treilea. Na [4] este reabsorbit la locul 1 împreună cu Cl (Fig. I8-3C)." [1] Pe măsură ce reabsorbția Na [4] are loc în earl; tubul contort proximal însoțit de bicarbonat, glucoză, aminoacizi și fosfat, concentrația de Cl* în fluidul luminal tinde să crească concentrația de Cl* în tubul mediu până la labul*. fluidul luminos depășește cel în interiorul și Cl* se deplasează *paracelular (adică* între celulele tubulare proximale) în interstițiu: Na [4] /Cl* este reabsorbit transcelular *(* adică prin intermediul celulelor proximale) prin combinația de un antiport [proximal] .

În mod colectiv, aceste procese de transport al locului I Na' elimină 65% din încărcătura filtrată de Na [4] în fața fluidului luminos și o fac *izosmotic* (adică, osmolalitatea U fluidul luminal care intră în limbul descendent al ansei Henle este similară cu cea a filtratului glomerular inițial).

Pe măsură ce fluidul luminal se deplasează prin limbul descendent al ansei Henle, *osmolalitatea ridicată* (adică concentrația de soluți) din interstițiul medular din jur atrage aproximativ 15% din încărcătura de apă filtrată din fluidul luminal prin osmoză și permite adăugarea unei cantități mici de Na' din iitterstitium în fluidul luminal. Cu alte cuvinte, fluidul luminal este concentrat pe măsură ce curge. prin brațul descendent al buclei lui Henle."

SITE-UL 2

Atunci când lichidul luminal pătrunde în membrul ascendent gros *d* ansa lui Henle, acesta intră în contact cu celulele tubulare în sunt impermeabile la apă și posedă un sistem de transport al Na [4 legat de membrană] (Fig. 18-11 Aici, ca în situsul I. Forța motrice majoră pentru reabsorbția Na [1] este crearea unui deficit intracelular/anticelular de T-AT) Sistemul de cotranspon elcctroncutral de sodiu/potasiu/clorură situat pe membrana luminală a aseendinei groase

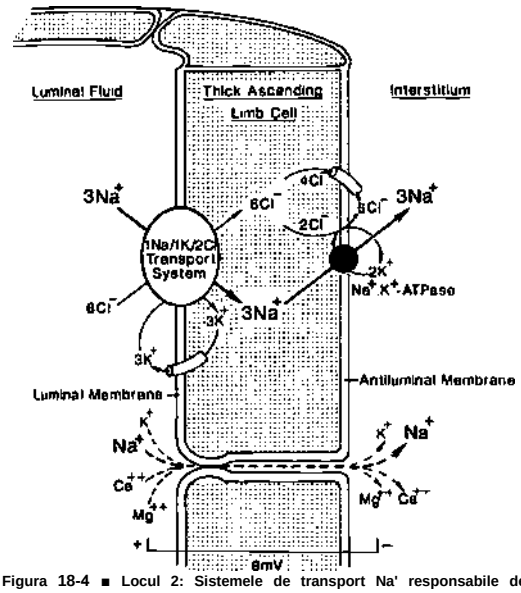


Figura 18-4 ■ Locul 2: Sistemele de transport Na' responsabile de reabsorbţia Na [1] şi a substanţelor dizolvate asociate în porţiunile corticale şi medulare impermeabile la apă ale limbului gros ca descendent al ansei lui Henle. Acţiunile colective ale Na'/K'-ATPazei legate de membrana anti- - luminală şi ale sistemului de cotransport 1Na71K'/2Cl legate de membrana luminală contează pentru *transcelular.* reabsorbţia Na7Cl*. într-un raport Na'/Cl* de 3:6. şi generarea unui potenţial lumen-pozitiv care determină reabsorbţia Na [+] şi a altor cationi prin calea *taracelulară (linia întreruptă)* Agenţii diuretici care blochează reabsorbţia Na' în membrul ascendent gros prin inhibarea sistemelor de cotransport 1 Na'/1K'/2Cl' legate de membrana t'-eluminală includ furosemidă , ethamidă, burmetană , 4. şi un număr de agenţi diverşi citaţi în Figura 18 13.

celulele membrelor apoi transpun Na *. împreună cu K ' şi Cl~. din fluidul luminal în celulele membrului gros ascendent în raport de 1 Na [+] :I K ' :2 Cl . [10] Reabsorbţia Na* care pătrunde în celulele groase ale membrelor ascendente prin acest mecanism este finalizată atunci când este pompat activ în interstiţiu b) Na [4] /K [4] -ATPaza legată de membrana antiluminală şi apoi trece în vascularizaţia înconjurătoare. CP intră în interstiţiu prin canalele Cl' în incrntanul antiluminal şi prin cotransport cu K*. K * luminal care însoţeşte Na [1] şi Cl' în celulele groase ale membrelor ascendente se reciclează pasiv în jos înapoi în lichidul luminal. K' care pătrunde în celulele groase ale membrelor ascendente prin intermediul Na'/K*-ATPaza legată de membrana antiluminală se reciclează înapoi în interstitiu prin cotransport cu O'. Prin urmare, rezultatul net este transportul a 3 Na* şi 6 Cl' lmm fluidul luminal în interstiţiu. Acest lucru are ca rezultat generarea unei tensiuni transcpitcliale lumcn-pozitive, acest mediu luminal pozitiv conduce la mai mulţi cationi Na. K'. Cu [2] '. Mg [21]) din lumen în interstiţiu paracllular (adică între celulele groase ale membrelor ascendente). [10] - '■' Activităţile combinate ale Na 7K '-ATPazei

Sistemul de countcrtransport pe membrana antiluminală şi sistemul de cotransport INa [+] /IK*/2Cr de pe membrana luminală a celulelor groase ale membrelor ascendente contează în mod normal pentru reabsorbţia de până la 30% din încărcătura filtrată de Na * . [6] - [10] reabsorbţia de până la 20 până la 30% din încărcătura filtrată de Ca [24] .'" menţinerea osmolalităţii ridicate a interstiţiului medular (care este absolut critică pentru funcţionarea normală a nefronului uman). [12] şi capacitatea acestui segment de nefron de a reabsorbi mai mult Na* şi transportul proximal de Na [+] şi alte soluţii proximale a fost inhibată. [6] - [14] Acest ultim fenomen compensator non explică de ce diureticele care acţionează în primul rând la locul I nu sunt deosebit de eficiente.

Limbul descendent al ansei lui Henle este responsabil pentru concentraţia de fluid luminal (adică îndepărtarea apei şi adăugarea de Na4) . în timp ce membrul ascendent gros este responsabil pentru diluarea fluidului luminal (adică îndepărtarea substanţei dizolvate din fluidul luminal fără îndepărtarea concomitentă a apei). Prin urmare, împreună, aceste două segmente de nefron produc o reducere generală masivă a volumului fluidului luminal şi a conţinutului de substanţe dizolvate. Interesant este că osmolalitatea fluidului luminos în porţiunea terminală a limbului gros ascendent al ansei lui Henle nu este mult diferită de cea a fluidului care intră în porţiunea descendentă a buclei (deşi între ele au loc schimbări drastice).

Pe măsură ce lichidul luminal părăseşte membrul gros ascendent al ansei Henle, acesta intră în contact cu *celulele macula densa,* un grup specializat de celule tubulare care comunică cu celulele granulare ale arteriolei aferente aparţinând aceluiaşi nefron [15] (Fig. 18-2). Celulele maculei dense sunt ca celulele groase ale membrelor ascendente, prin aceea că găzduiesc atât Na [+] /K [+] -ATPaza legată de membrana antiluminală, cât şi sistemul de cotransport INa 4 /IK72Cl* legat de membrana luminală . Unicitatea lor constă în capacitatea lor de a detecta modificări ale vitezei de curgere a fluidului luminal sau ale compoziţiei de substanţă dizolvată a fluidului luminal, care dictează în parte cât de mult substanţă dizolvată elimină din fluidul luminal. Semnalele sunt apoi transmise prin intermediul celulelor granulare la arteriola aferentă asociată cu acel nefron. [2] Când livrarea lichidului/solutului dincolo de celulele maculei densa creşte, o substanţă macula densa-dcrivcd mediază constricţia arteriolei aferente care furnizează acel nefron special şi are loc o reducere a GFR. Aceasta este denumită în mod obişnuit *feedback tubuloglomerular.* Pe de altă parte, atunci când livrarea lichidului/solutului dincolo de celulele maculei dense scade, un semnal este transmis de la aceste celule către celulele granulare din jurul arteriolei aferente, ceea ce are ca rezultat eliberarea reninei. [2]

SITE-UL 3

În urma şederii pe lângă celulele maculei dense, fluidul luminos intră în contact cu al treilea loc major pentru reabsorbţia Na [+] . relativ scurt, impermeabil la apă . tubul contort distal (fig. 18-5). Din nou, forţa motrice majoră pentru reabsorbţia Na [1] din fluidul luminal la locul 3 implică deficitul de Na [+ intracelular] produs de acţiunea Na'/K'-ATPazei legate de membrana antiluminală. În acest caz, sistemul de cotransport Na 7Cl' legat de membrana luminală deplasează fluidul luminal Na [4] în jos şi fluidul luminal Cl' în sus în celulele tubulare contorte distale. Reabsorbţia Na4 [este] finalizată atunci când Na 7K'-ATPaza legată de membrana antiluminală ac-

este produsă de o reducere a tonusului venos rezultată din efectul vasodilatator al nitraților și de o acumulare de sânge în venele periferice, care are ca rezultat o reducere a volumului ventricular, a volumului sistologic și a debitului cardiac. De asemenea, provoacă reducerea rezistenței periferice în timpul contracțiilor miocardice . Efectele vasodilatatoare combinate determină o scădere a activității cardiace și reduc necesarul de oxigen.

PRODUSE

Nitrit de amil, USP. Nitritul de amil, nitritul de izopentil |(CHj);CHCH : CH : ONO|, este un amestec de nitriți de amil izomeri, dar este în principal nitritul de izoamil. Poate fi preparat din alcool amilic și acid azotat prin mai multe proceduri. De obicei, nitritul de amil este distribuit sub formă de ampul și utilizat prin inhalare sau pe cale orală în soluție de alcool. În prezent, este recomandat pentru tratarea otrăvirii cu cianură: deși nu este cel mai bun antidot, nu necesită injecții intravenoase.

Nitritul de amil este un lichid gălbui cu un miros eteric și un gust înțepător. Este volatil și inflamabil la temperatura camerei. Vaporii de azotit de amil formează un amestec exploziv în aer sau oxigen. Inhalarea vaporilor poate implica pericole grave de explozie dacă este prezentă o sursă de aprindere, deoarece atât temperatura camerei, cât și cea a camerei sunt în intervalul de inflamabilitate al amestecurilor de nitrit de amil fie cu aer, fie cu oxigen. Este aproape insolubil în apă, dar este amestecat cu solvenți organici. Nitritul se va descompune și în acid valeric și acid azotic.

Nitroglicerina. Trinitratul de gliceril este esterul trinitrat al glicerolului și este listat ca disponibil sub formă de tablete în ***Farmacopeea Statelor Unite.*** Se prepară prin adăugarea cu grijă de glicerină la un amestec de acizi sulfuric azotic și fumos. Această reacție este exotermă, iar amestecul de reacție trebuie răcit la o temperatură între 10 și 20°C.

Esterul este un ulei incolor. cu un gust dulce, vânătoresc. Este doar puțin solubil în apă, dar este solubil în solvenți organici.

H 2 C —ONOj

HC --------ONOj

HjC --------ONO?

Nltrogard Nitrolingual Nltrobld Nltroglyn Nltroglyn Nltrobld IV Tridil Nltrodur Nitrodisc Mlnltran Deponit Transderm-Nitro

Nitroglicerina este utilizată pe scară largă ca exploziv în acarienii din dinamite. O soluție de ester, dacă este vărsată sau lăsată să se evaporeze . va lăsa un reziduu de nitroglicerină. Pentru a preveni o explozie a reziduului, esterul trebuie descompus prin adăugarea de alcali. Chiar și așa. materialul distribuit este atât de diluat încât riscul de explozie nu există. Are un puternic

Nitroglycerin
Transmucosal
Translingual
Oral

Ointment
Injection

Transdermal

acțiune vasodilatatoare şi. deoarece este absorbit prin piele, este predispus să provoace dureri de cap în rândul lucrătorilor asociati cu fabricarea acestuia. Această penetrare transdermică este motivul pentru care nitroglicerina este utilă într-o formulare de plasture. În medicină, are acțiunea tipică nitriților, dar acțiunea sa se dezvoltă mai lent și are o durată mai lungă. Dintre toate medicamentele vasodilatatoare coronariene cunoscute, nitroglicerina este singura capabilă să stimuleze producția de circulație colaterală coronariană și singura capabilă să prevină infarctul miocardic experimental prin ocluzie coronariană.

Anterior, se credea că nitrații sunt hidrolizați și reducți în organism la nitriți, care apoi au scăzut tensiunea arterială. Acest lucru nu este adevărat, însă. Mecanismul vasodilatației nitroglicerinei prin formarea ei de NO este descris mai sus.

Instabilitatea comprimatelor de nitroglicerină a fost raportată în tabletele sublinguale turnate." Tabletele, deși uniforme atunci când au fost fabricate, și-au pierdut potența atât din cauza volatilizării nitroglicerinei în materialele înconjurătoare din recipient, cât și din cauza migrării intertahlet a ingredientului activ. Nitroglicerina poate fi stabilizată în tabletele turnate prin încorporarea unui agent de „fixare" cum ar fi polietilen glicol sau polietilen glicol. 4000." Pe lângă comprimatele sublinguale, dragul a fost formulat într-un aerosol lingual la fel de eficient pentru pacienții care au probleme cu dizolvarea preparatelor sublinguale din cauza membranelor - mucoase uscate.

Tetranitrat de eritrltil diluat, USP. Eritritol tetranitrat . 1,2.3.4-butanetetrol. tetranilrat *tR**. S*)-(Cardilaiei. este esterul tetranitrat al eritritolului și acidului azotic. Se prepară într-o manieră analogă cu cea utilizată pentru nitroglicerină. Rezultatul este un material solid, cristalin. Acest ester este, de asemenea, foarte exploziv și este diluat cu lactoză sau alți diluanți inerți adecvați pentru a permite manipularea în siguranță; este ușor solubil în apă și solubil organic.

HjC -------- ONO?

HC --------ONOj

HC -------- ONO?

H?C ------ ONO?

Tetranitrat de eritritil (cardilat)

Eritritil tetranitrat necesită ceva mai mult timp decât troglicerina rJ pentru a-și produce efectul, care este de durată mai lungă. Este util atunci când este ușor, treptat și prelungit vasculardil. este justificată. Medicamentul este utilizat în tratamentul mem of. iar la profilaxie împotriva atacurilor de angină pectorală și pentru reducerea tensiunii arteriale în hipertonia arterială.

Tetranitratul de eritritil produce o reducere a preîncărcării cardiace ca urmare a strângerii sângelui pe partea venoasă a sistemului circulator Ik prin acțiunea sa vasodilatatoare. Acest act-- are ca rezultat o reducere a tensiunii arteriale la nivelul ssl arterial: in timpul situatiilor stresante si este un factor important in prevenirea precipitarii atacurilor anginoase.

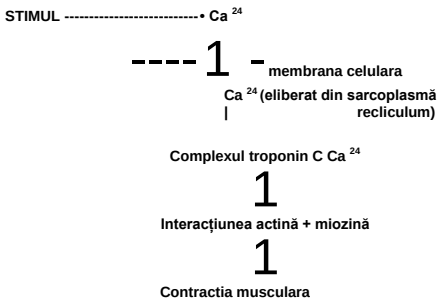


Figura 19-S ■ Secvenţa de evenimente care arată cuplarea excitaţie-con tracţie în mușchiul cardiac.

contractia musculara. Rolul calciului în aceste funcţii celulare este ca un al doilea mesager, de exemplu, reglarea enzimelor și canalelor ionice. Intrarea Ca 2 + extracelular în citosolul celulelor miocardice și eliberarea Ca 2 ' din locurile de stocare intracelulară este importantă pentru inițierea contracțiilor - miocardului. În mod normal, concentrația de Ca24 în lichidul extracelular este în intervalul milimolar, în timp ce concentrația intracelulară de Ca24 liber este mai mică decât IO* 7M . chiar dacă concentrația celulară totală poate fi IO*'M sau mai mare. Cea mai mare parte a Ca24 este stocată în organele intracelulare sau strâns legată de proteinele intracelulare . Ca24 liber necesar pentru a satisface cerințele unei contracții rezultate dintr-un stimul poate rezulta din activarea canalelor de calciu pe membrana celulară și/sau eliberarea de calciu din depozitele interne legate. Fiecare dintre aceste metode de creștere a Ca 2 4 citosol liber implică canale care sunt selective pentru ionul de calciu. Blocanții canalelor de calciu reduc sau previn creșterea ionilor liberi de calciu citosol, interferând cu transpunerea ionilor de calciu prin acești pori.

Calciul este unul dintre cele mai comune elemente de pe pământ. Majoritatea calciului implicat în sistemele biologice apare sub formă de - hidroxiapatită. o structură statică, stabilizatoare, ca cea găsită în os. Calciul rămas este ionic (Ca 2 '). Calciul ionic funcționează ca un regulator biochimic, mai des în interiorul celulei. Importanța ionilor de calciu pentru funcțiile fiziologice a fost realizată mai întâi de Ringer, care a observat în 1883 rolul Ca 24 în contractilitatea cardiacă.

Compoziția ionică a citosolului din celulele excitabile, inclusiv celulele cardiace și musculare netede, este controlată în mare măsură de membrana plasmatică, care împiedică mișcarea liberă a ionilor de-a lungul acestei bariere. În membrane sunt prezente canale purtătoare de ioni care se deschid ca răspuns fie la o modificare a potențialului de membrană, fie la legarea unui ligand. Canalele sensibile la calciu includ (a) schimbătorul Na 4 la Ca 2 4 , care transportă trei ioni Na* în schimbul unui Ca ·*: *(b) un canal Ca* 24 dependent de tensiune , care oferă calea de intrare a Ca 2 4 pentru excitație și contracție în celulele cardiace și musculare netede și este punctul central al agenților de blocare a canalelor utilizați în medicină; și *(c)* canale de Ca24 operate de receptor mediate de legarea ligandului la receptorii membranari ca în acţiunea epinefrinei asupra receptorului a-adrenergic. Membrana sarcolemei din interiorul celulei are, de asemenea, canale conductoare de ioni care facilitează
mișcarea tată a ionilor de Ca 2 * din locii de stocare în reticulul sarcoplasmic.

Au fost identificate patru tipuri de canale de calciu, care diferă ca locație și funcție: *(a)* tipul L, situat în mușchii scheletici, cardiaci și netezi, care provoacă contracția celulelor musculare; *(b)* tipul T, găsit în celulele stimulatoare cardiace, care provoacă intrarea Ca 2 ', inactivat la potenţiale mai negative şi mai rapid decât tipul L; *(c)* tip N, găsit în neuroni și care acționează în eliberarea transmițătorului; și *(d)* tip P, situat în celulele Purkinje, dar a cărui funcție este necunoscută în acest moment.

Antagoniștii de calciu acţionează numai pe canalul de tip L pentru a produce efectele lor farmacologice. Canalele L sunt numite așa deoarece odată ce membrana a fost depolarizată, acțiunea lor este de lungă durată. Odată ce membrana a fost depolarizată. Canalele L trebuie să fie fosforilate lo deschise. Deși există asemănări între canalele de calciu de tip L care există în mușchiul cardiac și neted, există diferențe distincte între cele două. Canalele L cardiace sunt activate prin stimularea /3-adrenergică printr-un proces de fosforilare dependent de cAMP." în timp ce canalele L io mușchiul neted pot fi reglate de sistemul de inozitol fosfat legat de - activarea fosfolipazei C cuplate cu proteina G. receptor-1. 12.

BLOCANTE DE CANALE DE CALCIU

Canalul de calciu de tip L, asupra căruia acționează blocanții canalelor de calciu, constă din cinci subunități diferite, denumite a b a?, *ft. y.* și *5.* Subunitatea *a t* asigură porul central al canalului (Fig. 19-6). Blocanții canalelor de calciu pot fi împărțiți convenabil în trei clase chimice diferite ale medicamentelor prototip care au fost utilizate: fenilal kylamines (verapamil). 1,4-dihidropiridine (nifedipină) și benzotiazepine (diltiazem). Acești compuși prototip uneori sunt denumiți „prima generație" de blocanți ai canalelor de calciu, deoarece două dintre grupurile de clase de medicamente au fost extinse prin introducerea unei „a doua " generații de analogi mai puternici (Tabelul 19-3).

specifici ai canalelor de Ca24, verapamilul , nifedi pine şi diltiazem interacţionează la locurile specifice ale proteinei canalului de calciu. Acești blocanți nu oclud canalul fizic, ci se leagă de locurile din canal, deoarece pot promova atât activarea canalului, cât și antagonismul. Site-urile de legare de afinitate 1« pe canal variază, în funcție de starea canalului. Canalul poate exista fie în repaus deschis (0) (R). starea inactivată (I), iar echilibrul dintre ele este determinat de frecvența stimulului și de memorie.

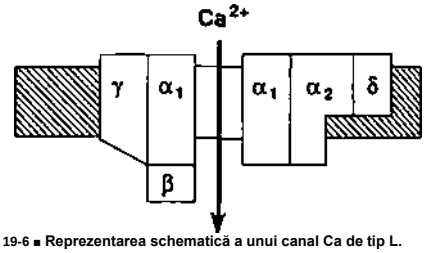


Figura 19-6 ■ Reprezentarea schematică a unui canal Ca de tip L.

TABELUL 19-3 Blocante ale canalelor de calciu de prima și a doua generație

Clasificarea chimică	Prima generație	A doua generație
Fenilalchilomina^	Verapamil	
		Anipamil Bepridil
1,4'Dihidropiridinc	Nifedipină	Amlodipină
		Fclodipină
		hradipinc
		Nicardipină
		Nimodipină
Benzolhiazepină	Diltiazem	

potenţial de brană (Fig. 19-7). Verapamil și diltiazem nu împiedică o ehanncl în stare de repaus, numai după ce canalul a fost deschis. Ele sunt ionizate, solubile în apă [1+] - blocanți de intrare care ajung la locurile lor de legare prin calea hidrofilă atunci când canalul este deschis. Verapamilul și diltiazem sunt dependente de utilizare (adică activitatea lor de blocare a Ca2 ˙ este o funcție de frecvența contracțiilor). O creștere a frecvenței contracțiilor provoacă o reducere, mai degrabă decât o creștere, a contracțiilor. Nifedipina este o moleculă neutră la pH-ul fiziologic și poate provoca interferențe cu Ca [2+] din ardezia deschisă sau închisă. În stale închis, nifedipina poate traversa stratul dublu fosfolipidic pentru a ajunge la locul său de legare datorită solubilității sale în lipide.

EFECTELE CARDIOVASCULARE ALE IONULUI DE CALCIU BLOCANTE DE CANALE

Toți antagoniștii de Ca [2+] încă dezvoltați sunt vasodilatatori. Vaso-dibuonul se datorează decuplării mecanismului contractil al mușchiului neted vascular, care necesită Ca [2+]. Mușchiul arterei coronare singure este redus la oamenii sănătoși, dar este deosebit de pronunțat în starea de spasm coronarian. Rezistența arteriolelor periferice este redusă mai mult decât paturile venoase. [13]

Deși verapamilul, nifedipina și diltiazem pot provoca vasodilatație, ele nu sunt la fel de eficiente în blocarea canalelor de Ca ˙ [2+] găsite în diferite țesuturi. Fenilalchilaminc verapamilul și benzolhiazepinc diltiazem au acțiuni atât cardiace, cât și vasculare. Aceste medicamente au similare-

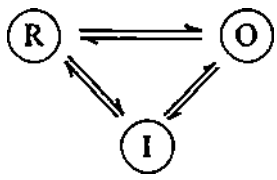


figura 19-7 ■ Reprezentarea schematică a degustării unui canal ionic într-un echilibru de stări de repaus (R), deschis (0) și inactiv ■Md *(I)* .

ritmic, antianginos. și activitate antihipertensivă. Ele deprimă rețeaua neuronală cardiacă și, astfel, încetinesc automatizarea nodului sinusal. prelungește conducta nodale atrioventriculară (AV) . și scad contractilitatea miocardică, precum și reduc rezistența vasculară periferică pentru a preveni un spasm vascular coronarian. Nifedipina și alte l.4-dihidropiridinci sunt mai eficiente pentru a provoca vasodilatație decât în afectarea stimulatorului cardiac și a răspunsurilor la tensiune în inimă. Acest lucru este deosebit de important deoarece selectivitatea apare ca o consecință a bolii. Mușchiul neted hipertensiv este mai sensibil la blocanții canalelor de Ca [2+] decât țesutul normotensiv. [14] Acest lucru face ca verapamilul și diltiazemul să fie mai utile în afecțiunile ischemice. deoarece au un efect mai profund asupra canalelor de calciu ale mușchilor cardiaci. [15]

Inhibarea influxului de Ca [2+] în țesutul cardiac de către antagoniștii de Ca [2+] este, de asemenea, baza pentru utilizarea acestor medicamente ca agenți antiarilmici. Blocanții canalelor de Ca [2+] atenuează automalicitatea dependentă de Ca [2+] în celulele stimulatoare cardiace obișnuite din nodul sinoatrial (SA) și deprimă originea focarelor ectopice. Antagoniștii de calciu pot bloca căile de reintrare în țesutul miocardic, o componentă integrală a aritmiilor. Numeroase efecte secundare la nivelul inimii, cum ar fi bradicardia, contractilitatea cardiacă scăzută și conductanța AV redusă, se datorează activității de blocare a canalelor de [Ca21] .

PRODUSE

Verapamil. Verapamil. 5-13,4-dimetoxifenclhil)-nielhilamino]-2-(3,4-dimclhoxifenil)-2-izopropilvalcro-nilil (Calan. Isoptin), a fost introdus în 1962 ca vasodilatator coronarian și este prototipul Ca [2+] utilizat în antag on cardiovasculari. Este utilizat în tratamentul anginei pectorale, aritmiilor din sindroamele ischemice miocardice și aritmiilor supraventriculare.

Efectul major al verapamilului este asupra canalului lent de Ca2 ˙. Rezultatul este o încetinire a conducerii AV și a ratei sinusurilor. Această inhibare a potențialului de acțiune inhibă un membru al circuitului de reintrare despre care se crede că stă la baza majorității tahicardiilor paroxistice su praventriculare care utilizează nodul AV ca punct de reintrare. Este clasificat ca un medicament antiarilhmic de clasa IV (vezi „Clasele de medicamente antiarilhmice" de mai jos). Hemodi- namic. verapamilul determină o modificare a preîncărcării, a postîncărcării. contractilitatea, ritmul cardiac și fluxul sanguin coronarian. Medicamentul reduce rezistența vasculară sistemică și tensiunea arterială medie , cu efecte minore asupra debitului cardiac.

Verapamilul este un compus sintetic care prezintă o ușoară similitudine structurală cu papaverină. Il poate fi separat în izomerii săi optic activi, dintre care enantiomerul levogitor este cel mai puternic. Il este absorbit rapid după administrarea orală. Medicamentul este metabolizat rapid și. ca urmare, are o biodisponibilitate scăzută. Ficatul este locul principal al metabolismului de primă trecere, formând mai multe produse. Etapa metabolică preferențială implică N-dealchilalionul. urmată de O-demetilare. și conjugarea ulterioară a produsului înainte de eliminare. Metaboliții nu au activitate biologică semnificativă. Verapamilul are un timp de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 5 ore.

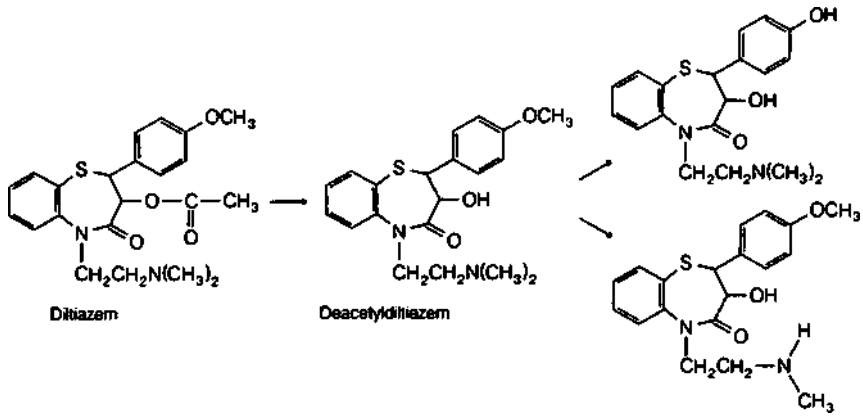
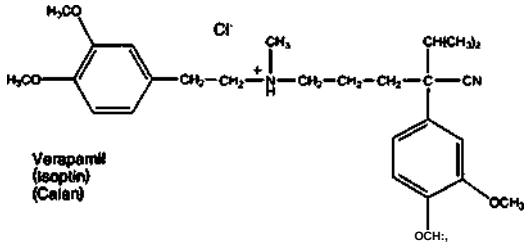
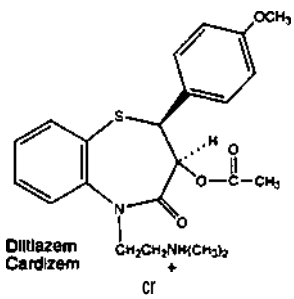


Figure 19-8 ■ Biotransformations of diltiazem.



Calea parcursă de un blocant al canalelor de Ca ^{2}*, cum ar fi verapamilul, către site-ul său receptor paralele care s-au observat cu mulți agenți antiaritmici de tip anestezic local. Se crede că verapamilul, la fel ca majoritatea blocanților canalelor de Ca ^{2}* . traversează membrana celulară într-o formă neîncărcată pentru a avea acces la locul său de acțiune pe partea intracelulară a membranei. Datele arată o afinitate mai mare a verapamilului și a altor substanțe de blocare a canalului de Ca ^{2}* față de starea inactivată a canalului. [6]



diltiazem . Clorhidrat de diltiazem, clorhidrat de (+)-<7s-3-(acetoxi)-5-[2(dimctilamino)etil]-2,3-dihidro-2-(4-mctoxifenil)l .5-benzotiazepin-4<5H)onc (Cardizem). a fost dezvoltat și introdus în Japonia ca agent cardiovascular pentru tratarea anginei pectorale. S-a observat dilatarea arterelor periferice și a arteriolelor. Medicamentul crește aportul de oxigen miocardic prin ameliorarea coronariană

spasmul arterelor și reduce necesarul miocardic de oxigen prin scăderea frecvenței cardiace și reducerea supraîncărcării. Clorhidratul de diltiazem este utilizat la pacienții cu angină variantă. Medicamentul are proprietăți electrofiziologice similare cu cele ale vera pamil și este utilizat în condiții de tratament similare clinic ca agent antiaritmic, dar este mai puțin puternic.

Medicamentul este absorbit rapid și aproape complet în fața tractului digestiv. Atinge nivelurile plasmatice maxime în decurs de o oră după administrare în capsule gelatinoase. Formulele orale de pe piață sunt preparate cu eliberare prelungită care oferă niveluri plasmatice maxime la 3 până la 4 ore după administrare.

Clorhidratul de diltiazem este metabolizat intens după administrarea orală, prin metabolizare de prim pasaj. Ca urmare, biodisponibilitatea este de aproximativ 40% din doza administrată. Medicamentul suferă mai multe biotransformări, inclusiv deacetilarea . oxidative O- și N-dcmctylations și conjugarea metaboliților fenolici. Dintre diferiții metaboliți (Fig 19-8). numai metabolitul primar, dcacctyldiltiazcni. este activ farmacologic. Deacetildiltiazem are aproximativ 40 t<> 50% din potența compusului de bază.

Nifedipină. Nifedipină. 1,4-dihidro-2. 6-dimelil-l-(2-nitrofenil)-3,5-piridincdicarboxilatc dimetil cslet (Adalat. Procardia), este un derivat dihidropiridinc lb nu are nicio asemănare structurală cu ceilalți antagoniști de calciu . Nu este un nitrat, dar gruparea sa nitro este esențială pentru efectul său antianginos. [17] Ca o clasă, dihidropiridinele trec un inel piridinic central care este parțial saturat. La aceasta pozițiile 2 și 6 sunt substituite cu o grupare alchil care nu joacă un rol în durata de acțiune a agentului. De asemenea, poziția. și 4 sunt grupări carboxilice care trebuie protejate cu grupare funcțională ester. În funcție de tipul de ester în aceste locuri, agentul poate fi distribuit în diferite părți ale corpului. În cele din urmă, poziția 4 necesită o substituție aromatică care posedă o grupare atrăgătoare de electroni (adică Clin N02) în poziția *orto* și/sau *meta* .

Prototipul acestei clase, nifedipina, are proprietăți vasodilatatoare periferice puternice. Inhibă canalul de calciu dependent de tensiune din mușchiul neted vascular, dar nu are efect deprimant direct asupra nodurilor SA sau AV, deși inhibă curentul de calciu în condiții normale și izolate.

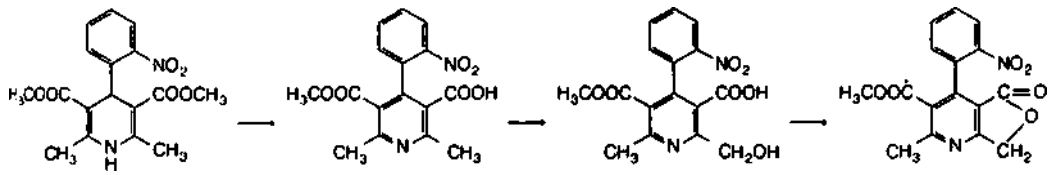


Figure 19-9 ■ Nifedipine metabolism.

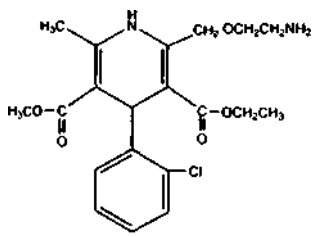
tesuturile cardiace. Nifedipina este mai eficientă la pacienții ale căror episoade anginoase sunt datorate vasospasmului coronarian și este utilizată în tratamentul anginei vasospastice precum și al anginei pectorale clasice. Datorită proprietăților sale vasodilatatoare puternice, este utilizat la pacienți selectați pentru a trata hipertensiunea arterială.

Nifedipine
(Procardia)

(Adalat)

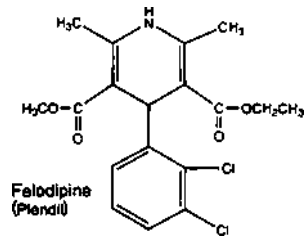
Nifedipina este absorbită eficient pe cale orală sau bucală. O cantitate substanțială (90%) este legată de proteine. Disponibilitatea sistemică a unei doze orale de medicament poate fi de aproximativ 65%. Doi metaboliți inactivi sunt produșii majori ai metabolismului nifedipinei și se găsesc în echilibru unul cu celălalt (Fig. 19-9). Doar o urmă de sifedipină nemodificată se găsește în urină. [1]*

Amlodipină. Amlodipină. Ester 3-etil 5-inetil al acidului 2-[(2-;iminoelhoxi)nietil]--l-(2-cl<>rofcnil)-l,4-dihidro-6-mtil-3,5-piridindi-ejrboxilic (Norvasc). este un derivat de 1,4-dihiropiridină de a doua generație al moleculei proto- apicale nifedipină. La fel ca majoritatea derivaților de dihidropiridină din a doua generație , are o selectivitate mai mare pentru mușchiul neted vascular decât țesutul miocardic, o durată de viață mai lungă (34 de ore) și o inotropie mai puțin negativă decât nifedipina prompicală. Amlodipina este utilizată în tratamentul anginei pectorale cronice stabile și în tratarea hipertensiunii arteriale esențiale de la niild-nxleralc. Este comercializat ca sare de acid benme sulfonic (besilatc).



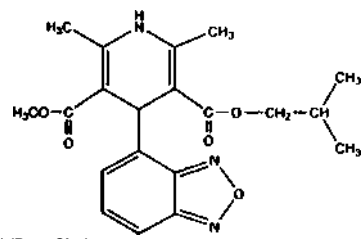
Amlodipine
(Norvasc)

Felodipină. Felodipină. Acid 3,5-piridindicdicarboxilic. 4-(2,3-diclorfenil)l,4-dihidro-2,6-dimetil-, etil metil ester (Plendil). este un blocant dihidropiri din a doua generație de tip nifedipină. Este mai selectiv pentru mușchiul neted vascular decât pentru țesutul miocardic și servește ca un vasodilatator eficient. Medicamentul este utilizat în tratamentul anginei pectorale și al -hipertensiunii esențiale ușoare până la moderate. Felodipina, ca majoritatea dihidropiridinelor, prezintă un grad ridicat de legare la proteine și are un timp de înjumătățire cuprins între 10 și 18 ore.



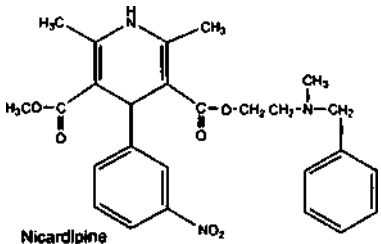
Felodipine
(Plendil)

Isradipină. Isradipină. Ester metil l-metiletil al acidului 4-(4-benzofuranazil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridincarboxilic (DynaCirc). este un alt blocant al canalelor de tip dihidropiridină de a doua generație. Acest medicament, ca și ceilalți analogi de a doua generație, este mai selectiv pentru mușchiul neted vascular decât pentru țesutul miocardic. Este eficient în tratamentul anginei stabile, reducând frecvența atacurilor anginoase și necesitatea utilizării nitroglicerinei.

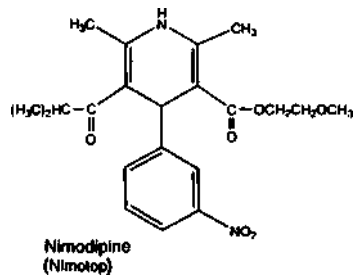


Isradipină (DynaCirc)

Clorhidrat de nicardipină. Clorhidratul de nicardipină , 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilic acid metil 2-(mctyl(phcnilmetil)aminoletil ester clorhidrat (Cardene), este un vasodilatator mai puternic al vaselor cerebrale, sistemice și coronariene. hipertensiune ușoară , moderată și severă Medicamentul este utilizat și în tratamentul anginei stabile.

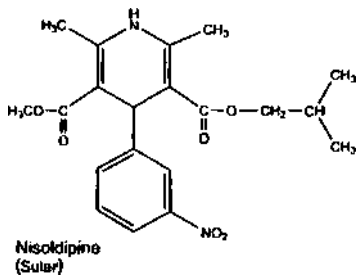


Nimodipină. Nimodipină. Esterul 1,4-dihidrn-2,6-dimetil 1-4- (3-nilrofcnil)-3,5-piridindicarboxilic al acidului 2-mctoxi-metil l-metiletil (Nimotop), este un alt blocant dihidropiridin al canalelor de calciu, diferă prin aceea că dilată eficient vasul cercral decât alt vas de sânge. derivați de dihidrnpiridină. Acest medicament este indicat pentru tratarea deficitelor neurologice asociate hemoragiei subarahnoidiene.



Nisoldipină. Studiile in vitro arată că efectele nf nisoldipinc. 1,4-dihidro-2. Ester metil 2-metilpropilic al acidului 6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridincarbnxilic (Sular). pe procesele contractile sunt selective, cu potenta mai mare asupra muschiului neted vascular decat a muschiului cardiac nn.

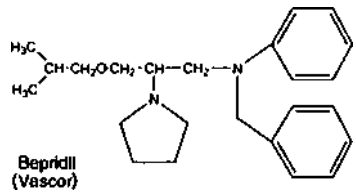
Nisoldipina este puternic metabolizată, cu metaboliți majori identificați. Ca și în cazul majorității dihidrpiridinelor, izoenzima citocromului P-450 (CYP) 3A4 este responsabilă în principal de mclabnlismul nisnldipinei. Calea majoră a bintransformatinului pare să invnlvc hidroxilarea lanțului lateral al esterului isnbulic. Acest metabolit particular are aproximativ 10% din activitatea compusului de bază.



Nitrendipină. Nitrendipină, acid l,4-dihidro-2,6-dimelil-4-(3-nitrofcnil)-3,5-piridincarboxilic metil etil

ester (Baypress), este un hlockcr canal dihidrnpiridină de a doua generație de tip nifedipină. Este mai selectiv pentru mușchiul vascular decât pentru țesutul miocardic și servește ca un vasodilatator eficient. Medicamentul este utilizat în tratamentul hipertensiunii esențiale ușoare până la moderate.

Clorhidrat de Bepridil. Clorhidrat de Bcpridil. Clorhidrat de /l |(2-metilprnpoxi)metil]-A-fenil-A-(fcnilmetil)-1-pirolidineetilamină (Vascor). este un blocant al canalelor de tip alchilamină din a doua generație, neînrudit structural cu dihidrnpiridinele. Actinele sunt mai puțin specifice decât cele trei blocante de canale tipice, vera pamil. diltiazem. și nifedipină. Pe lângă faptul că este un blocant al canalelor aCa, inhibă fluxul de sodiu în țesutul cardiac și prelungește repotarizarea cardiacă. care provoacă bradicardie Se recomandă prudență dacă se administrează unui pacient cu hipokalemie . Clorhidratul de Bcpridil este utilizat pentru angina pectorală stabilă. Medicamentul are un timp de înjumătățire de 33 de ore și este foarte bogat în proteine (99%).



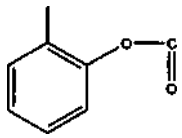
Agenți antitrombotici

Activarea trombocitară și agregarea trombocitelor joacă un rol important în patogeneza trombozelor. Acestea, la randul lor, ph; un rol important în angina instabilă, infarctul miocardic și trombozele vasculare periferice. Deoarece multe boli ale cardinvasculelor sunt asociate cu activarea trombocitelor, au fost investigați mulți agenți care posedă efect antitrombotic anliplalelct. Aceasta a revoluționat medicina cardiovasculă, în care stentarea vasculară sau angioplastia mașinii. fi folosit fara a comprnmising hemostaza sau rana normala.) vindecare. Deși majoritatea acestor agenți acționează prin mecanisme diferite, mulți dintre agenții mai noi sunt dezvoltați pentru a antagoniza receptorii GPIIb/IIIIa ai trombocitelor.

Aspirină. Aspirina, acidul acetilsalicilic, are un inhibitor, efect asupra agregalinei plachetare nu numai datorită capacității sale; pentru a inhiba ciclooxigenaza dar și datorită capacității sale de a acetila enzima. Aspirina inhibă ireversibil cydootygenaza (COX) (prostaglandin H sintaza), care este enzima implicată în transformarea arahidonatului prnstaglandrn.

G ; și în final tromboxanul 2. un inductor al agregării plachetare . Mecanismul de acțiune al aspirinei include nu numai inhibarea în biosinteza tromboxanului 2. ci și capacitatea acestuia de a acetila reziduul de serină (529) din lanțul polipeptic al prostaglandinei H sintetazei trombocitelor-1. Acest lucru explică de ce alți agenți antiinflamatori nesteroidieni care au mâncat capabili să inhibe enzima COX nu acționează ca antitrombotice - nu sunt capabili să acetileze această enzimă . Deoarece trombocitele nu pot sintetiza noi enzime, capacitatea aspirinei de a acetila COX durează pe toată durata de viață a trombocitelor (7 până la 10 zile) și este. astfel, ireversibilă.

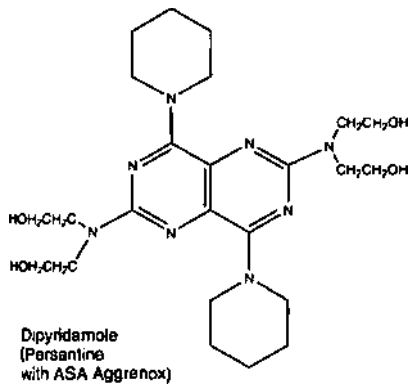
COOH



Aspirină

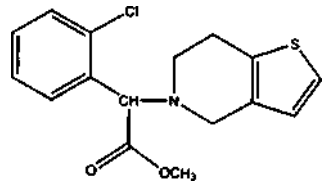
Dipiridamol. Dipiridamol. 2,2'.2"."2"'-[(4,8-di-l-piperidinilpirimido|5,4-d|pirimidin-2,6-diil)dinitrilo|-leirakiselhanol (Persantinc). poate fi utilizat pentru insuficienţa coronariană şi miocardică. Cu toate acestea, este cea mai mare utilizare astăzi . este ca antitrombotic la pacientii cu valve cardiace protetice. Este o pulbere amară, galbenă, cristalină, solubilă în acizi diluaţi, metanol sau cloroform. O formulare care conţine dipiridamol şi aspirină (Aggrenox) este în prezent comercializată ca antitromobotic.

Dipiridamolul este un vasodilatator cu acţiune prelungită. Acţiunea sa vasodilatatoare este selectivă pentru sistemul coronarian; este indicat pentru terapia pe termen lung a anginei pectorale cronice. De asemenea, medicamentul inhibă adenozin deaminaza din eritrocite şi interferează cu absorbţia vasodilatatorului adenozinei de către eritrocite . Aceste acţiuni potenţează efectul prostaciclinei iPGIJ. care acţionează ca un inhibitor al agregării plachetare.



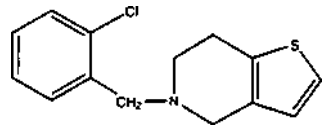
Clopidrogel. Clopidrogel. metil (+)-(S)-a-(2-clor-fcnil)-6,7-dihidroticno|3,2-c|piridin-5(4H)-acetat ailfatc (Plavix). este util pentru managementul preventiv al evenimentelor ischemice secundare, inclusiv infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral şi decesele vasculare. Il poate fi clasificat ca o tieno-pjridină datorită sistemului său heterociclic. Mai mulţi agenţi

care posedă acest sistem au fost evaluaţi ca potenţiali agenţi anti trombotici. Aceşti agenţi au un mecanism unic, prin aceea că inhibă receptorul purinergic localizat pe plăci . În mod normal, nucleotidele acţionează ca agonişti asupra acestor receptori, care includ tipul P2Y. Două subtipuri de receptori P2Y (P2YI şi P2Y2) găsite pe trombocite, atunci când sunt stimulate de ADP. provoacă agregarea trombocitelor. Clopidrogelul acţionează ca un antagonist al receptorului P2Y2. Este probabil un promedicament care necesită activare metabolică, deoarece studiile in vitro nu interferează cu agregarea trombocitelor. Deşi agregarea trombocitară nu este observată în mod normal în primele 8 până la 11 zile după administrarea la un pacient, efectul durează câteva zile după întreruperea terapiei medicamentoase. Spre deosebire de alte tienopiridine utilizate în prezent, clopidrogelul nu reduce în mod serios numărul de celule albe din sânge şi, prin urmare, monitorizarea de rutină a numărului de celule albe din sânge nu este necesară în timpul tratamentului.



Clopidrogel (Plavix)

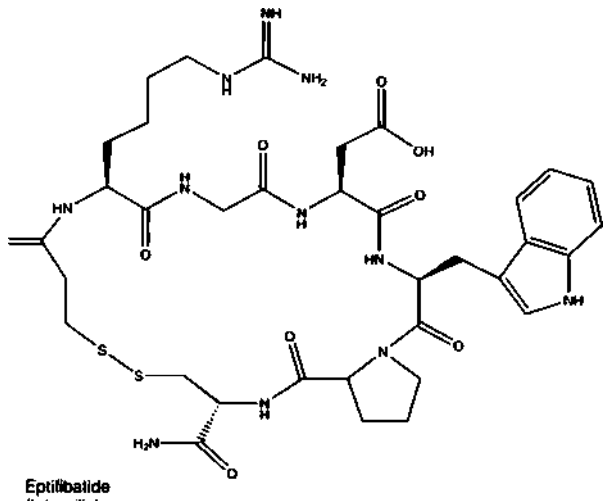
Tidopidină. Ticlopidinc. 5-|(2-clorfenil)metil|-4,5,6,7-tctrahidrotieno [3,2-c|piridină clorhidrat (Ticlid). este utilă în reducerea evenimentelor cardiace la pacienţii cu angină instabilă şi evenimente cerebrovasculare în prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral. Aparţine clasei de tienopiridinci şi a facilitat dezvoltarea clopidrogelului. Unul dintre dezavantajele acestui agent este profilul său de efecte secundare, care include neutropenia, iar pacienţii cărora li se administrează acest antitrombotic ar trebui să li se monitorizeze nivelurile din sânge. Mecanismul său de acţiune este similar cu cel al clopidrogelului. prin aceea că inhibă receptorii purinergici de pe trombocite.



Ticlopldină (Tlclld)

RECEPTORI GPIIB/IIIA

Situat pe trombocite este un loc care serveşte la recunoaşterea şi legarea fibrinogenului. Acest situs este o glicoproteină dimerică care permite fibrinogenului să se lege, conducând la etapa finală a agregării plachetare . Receptorul trebuie activat înainte de a se asocia cu fibrinogenul, iar acest lucru poate fi realizat de trombină, colagen sau tromboxan $_{A2}$. Odată ce receptorul este activat, cel mai probabil fibrinogenul se leagă de trombocite prin secvenţele de acid arginin-glicinc-aspartic (RGD) la resturile 95 96-97 şi 572-573-574 ale lanţului *a* de fibrinogen. Această caracteristică specială a fost utilizată în proiectarea nonpeptidelor



Eptifibatide
(Integrilin)

antagonişti care imită sistemul RGD în care o distanță de 15 până la 17μ (16 până la 18 atomi) separă gruparea amină a argininei și oxigenul carbonil al acidului aspartic.

Eptifibatidă. Eptifibatida (Inlegrilin) este o heptapeptidă ciclică sintetică care acționează ca un antagonist al receptorului GPIIb/IIIa . determinând astfel inhibarea agregării trombocitelor. Structura sa se bazează pe produsul natural barbourin. o peptidă izolată din veninul unui șarpe cu clopoței pigmeu *(Sistrttrus tnilartul harbouri).* Ca parte a structurii, există o secvență arginină-glicină-acid aspartic (RGD) care se poate lega de receptorul RGD găsit pe trombocite și blochează capacitatea acestuia de a se lega de fibrinogen. Acest agent este utilizat în tratamentul anginei instabile și pentru intervențiile coronariene de angioplastie .

Tirofiban. Tirofibanul este o nonpeptidă care nu pare să aibă legătură chimică cu eptifibatida, dar are de fapt multe similarități. Arhitectura chimică încorporează un sistem care imită fragmentul arginină-glicină-acid aspartic (RGD) care este prezent în eptifibatidă. Acest lucru poate fi observat la distanța dintre azotul din ciclul piperidinic, care imită azotul bazic al argininei în secvența RGD și acidul carboxilic, care imită acidul aspartatului în secvența RGD. Azotul bazic și acidul carboxilic al tirofibanului sunt separate de aproximativ 15 până la I7A (16 până la 18 atomi). Aceasta este distanța optimă observată în secvența RGD a receptorului de trombocite. Tirofibanul este util în tratarea infarctului miocardic fără undă Q și a anginei instabile.

Abciximab. Abciximab (ReoPro) este un anticorp monoclonal cu fragment Fab himeric care se poate lega de receptorul GPIte IIIb al trombocitelor și poate bloca capacitatea fibrinogenului de a se asocia cu trombocitele. Acest lucru duce la o agregare mai mică a trombocitelor. Abciximab este util în tratarea anginei instabile și ca adjuvant la intervenția coronariană percutanată (PCI). Timpul de înjumătățire al abciximabului este de aproximativ 30 de minute, în timp ce efectele sale atunci când sunt legate de GPIIa/IIIb pot dura până la 24 de ore. Un dezavantaj semnificativ al utilizării abciximabului constă în costul său, care este de aproximativ 1.500 USD pentru o singură doză.

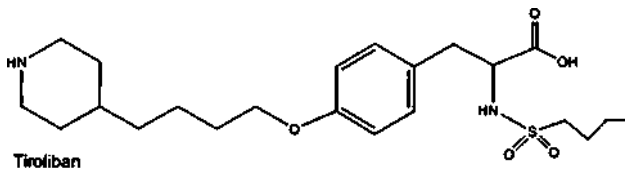
MEDICAMENTE ANTIARITMICE

Aritmiile cardiace sunt cauzate de o tulburare în conducerea impulsului prin țesutul miocardic, b) tulburări de formare a impulsului, sau de o combinație de factori ta. Agenții anliaritmici utilizați cel mai frecvent afectează - conducerea impulsului prin modificarea vitezei de conducere ajută la durata perioadei refractare a țesutului muscular cardiac. De asemenea, deprimă depolarizarea diastolică spontană, determinând o reducere a automatității prin focare ectopice.

Mulți agenți farmacologici sunt disponibili pentru ameliorarea aritmiilor cardiace. Agenți precum oxigenul, potasiu și bicarbonatul de sodiu ameliorează aritmia de bază. Alți agenți, cum ar fi digitalice, pro pranolol. fenilefrină, edrofoniu și neostigmină, net

asupra sistemului cardiovascular prin afectarea mușchiului inimii sau asupra nervilor autonomi la inimă. În sfârșit, există medicamente care modifică mecanismele electrofiziologice care provoacă aritmii. Ultimul grup de medicamente este discutat în acest capitol.

În ultimele cinci decenii, cercetările asupra țesuturilor cardiace normale și. în cadrul clinic, la pacienții cu tulburări de ritm și conducere a scos la lumină informații despre geneza aritmiilor cardiace și modul de acțiune al agenților



Tiroliban
(Aggrastat)

antiarilmici. În plus, au fost dezvoltate teste de laborator pentru a măsura nivelurile sanguine ale medicamentelor antiartmice, cum ar fi fenitoina, disopiramida. lidocaină, procainamidă și chinidină, pentru a ajuta la evaluarea farmacocineticii acestor agenți. Ca rezultat, este posibil să se mențină nivelurile plasmatice la starea de echilibru ale acestor medicamente, ceea ce permite clinicianului să utilizeze aceștia și alți agenți mai eficient și cu o siguranță mai mare. Nicio altă intervenție clinică nu a fost mai eficientă în reducerea mortalității și morbidității în unitățile de îngrijire coronară.

Electrofiziologie cardiacă

Inima depinde de integrarea sincronă a transmisiei impulsului electric și a răspunsului țesutului miocardic pentru a-și îndeplini funcția de pompă. Când impulsul este eliberat din nodul SA, excitarea lacurilor de țesut cardiac are loc într-o manieră ordonată printr-o răspândire a impulsului prin fibrele automate specializate din atrii, nodul AV și rețeaua de fibre Purkinje din ventriculi. Această răspândire a impulsurilor produce un model electrocardiografic caracteristic care poate fi echivalat cu potențialele predictibile ale membranei celulare miocardice și fluxurile de Na ^{1} și K' în și în afara celulei.

O singură fibră din ventriculul unei inimi intacte în timpul fazei diastolice (sec faza 4. Fig. 19-4) are un potențial de membrană (potențial de repaus) de 90 mV. Acest potențial este determinat de concentrațiile diferențiale de K $^{+}$ și Na' în lichidul intracelular și extracelular. Un sistem ^{de} transport activ - (pompă) pe membrană este responsabil de concentrarea K1 în interiorul celulei și de menținerea unor concentrații mai mari de Na' în lichidul extracelular. Depolaritatea diastolică este cauzată de o scădere a curentului ionic K' în țesutul cirracelular și de o scurgere lentă spre interior de Na' până la atingerea potențialului de prag (60 până la 55 mV). La această lune, curentul de sodiu din interior crește brusc și are loc o undă ■elf-propagata pentru a finaliza procesul de depolarizare a membranei. Celulele stimulatoare cardiace posedă această proprietate, care se numește *uittomatieity.* Această rată maximă de depolarizare (MRD) este reprezentată de faza 0 sau de potențialul de acțiune în vârf (Fig. 19-4).

Forma, durata, nivelul potențialului de repaus și amplitudinea potențialului de acțiune sunt caracteristice pentru diferite tipuri de celule miocardice. Rata de creștere a răspunsului (faza >)I este legată de nivelul potențialului de membrană la nivelul stimulării și a fost denumită *respi-mnwness nientbrane.* Potențialele mai puțin negative produc pante mai mici ale fazei 0 și se caracterizează prin timpi de conducere mai lenți. Spike faza 0 Hr a nodului SA corespunde inscripției undei P pe electrocardiogramă (Fig. 19-10). Repolarizarea este împărțită în trei faze. Cel mai mare nivel de repolarizare este reprezentat de faza 3. în care ihrre este un flux pasiv de ioni K ' în afara celulei. Faza 1

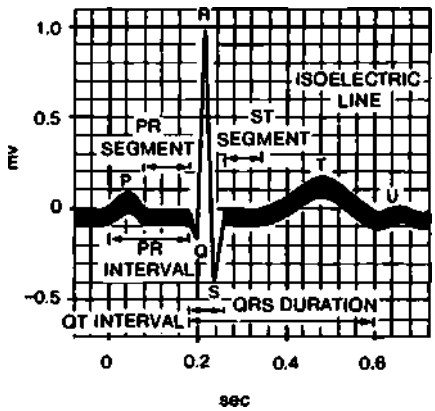


Figura 19-10 ■ Electrocardiograma normală. (Din Ganong, WF: Review of Medical Physiology. Ed. a 9-a. San Francisco, Lange Medical Publications. 1985.)

repolarizarea este cauzată de un influx de ioni de Cl". În timpul fazei 2. are loc o mică mișcare spre interior a ionilor de Ca ^{2} ' printr-un mecanism de canal lent despre care se crede că este important în procesul de cuplare a excitației cu contracția. Procesul de rcpolarizare determină durata potențialului de acțiune și este reprezentat de intervalul QT. Perioada de acțiune a potențialului cardiac este direct legată de durata refracției musculare.

Mecanismele aritmiilor

Înțelegerea actuală a mecanismelor electrofiziologice responsabile de originea și perpetuarea aritmiilor cardiace este aceea că acestea se datorează formării alterate a impulsurilor (ic, modificarea automalicității). conducere alterată, sau ambele, acționând simultan din diferite locații ale inimii. Generarea impulsurilor cardiace în inima normală este de obicei limitată la țesuturile specializate care se depolarizează spontan și inițiază potențialul de acțiune. Aceste celule sunt situate în atriul drept și sunt denumite *nodul .M* sau *celulele stimulatoare cardiace.* Deși depolarizarea electrică spontană a celulelor stimulatoare cardiace SA este independentă de sistemul nervos, aceste celule sunt inervate atât de fibre simpatice, cât și de fibre parasimpatice, ceea ce poate determina creșterea sau, respectiv, scăderea ritmului cardiac. Alte celule speciale din inima normală care posedă proprietatea de automalicitate pot influența ritmul cardiac atunci când stimulatorul cardiac normal este suprimat sau când apar modificări patologice la nivelul miocardului pentru a face din aceste celule sursa dominantă a ritmului cardiac (de exemplu stimulatoare cardiace ectopice). În mod automat, stimulatoarele cardiace secundare se pot dezvolta atunci când afectarea celulelor miocardice apare din cauza infarctului sau a toxicității digitalice, a tonusului vagal excesiv, a eliberării excesive de catecolamine din fibrele nervoase simpatomimetice către inimă sau chiar a nivelurilor ridicate de catecolamine în plasmă. Dezvoltarea automalicității în celulele specializate, cum ar fi cel găsit în celulele atriale speciale, anumite celule nodului AV, fascicul de His. și fibrele Purkinje, pot duce la aritmii cardiace. Deoarece producerea de impulsuri ectopice se datorează adesea a

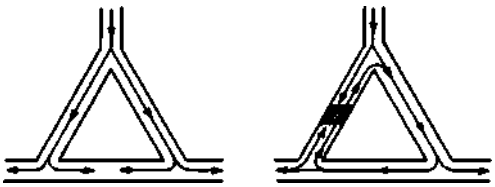


Figure 19-11 ■ Reentry mechanism of Purkinje fibers, a. Normal conduction of impulses through triangular arrangement of cardiac fibers, b. Unidirectional block on left arm of triangular section allows impulse to reenter the regional conducting system and recycle

defect în faza 4 spontană de depolarizare diastolică („unda T"), medicamentele care pot suprima această porțiune a ciclului de stimulare a cardiacului sunt agenți eficienți pentru aceste tipuri de aritmie.

Aritmiile sunt cauzate și de tulburări în conducerea impulsurilor și modificări ale perioadei refractare a țesutului miocardic. Intervenția farmacologică se bazează pe aceste două proprietăți. Fibrele Purkinje se ramifică într-o rețea de fibre întrețesute, în special în pozițiile lor cele mai îndepărtate. Acest lucru creează mai multe căi în care un bloc unidirecțional într-o zonă localizată poate stabili mișcări circulare (circulare) de impuls microcelular sau macroclular care reintră în fibrele miocardice și creează o aritmie (Fig. 19-11). Blocul unidirecțional rezultă din boala miocardiană localizată *(infarcte)* sau dintr-o modificare a dependenței țesutului față de fluxurile de Na, care determină un timp de conducere mai lung și permite țesutului să se repolarizeze pentru a propaga impulsul retrograd.

Clase de medicamente antiaritmice

Medicamentele antiaritmice pot fi împărțite în patru clase separate, pe baza mecanismului lor de acțiune sau a modelului de efecte electrofiziologice produse asupra țesutului cardiac. Tabelul 19-4 rezumă clasificarea în patru părți a medicamentelor antiaritmice, așa cum a fost propusă pentru prima dată de Vaughan Williams în 1970 [IV] și extinsă în 1984. [20] Rețineți că medicamentele din același

TABELUL 19-4 Clase de medicamente antiaritmice

Mecanismul de acțiune al medicamentelor	Cass
1A Chinidină, procainamidă, dlsopy nun isle	Lengthens re true lory period
IB Lidocaină, fenitoină, tocainidă. mexitcline	Shortens duration of action potential Slows conduction
IC Encainide, telcainidă. lorcainidc. moricizine. propafenona	Slows AV conduction time, suppresses automaticily Prolongs refractoriness
	Blocks slow inward Ca- ' channel

categoria este plasată acolo pentru că demonstrează acțiuni clinice similare. Faptul că pacienții nu răspund la un medicament din această clasă, totuși, nu ar trebui să excludă utilizarea altor medicamente din aceeași clasă. [21] În ciuda utilizării bine intenționate a acestor agenți, majoritatea medicamentelor atitiaritmice au potențialul de a agrava aritmia pe care o tratează *(proaritmie). Ritmia* proar se dezvoltă dintr-o creștere a densității bătăilor ectopice unice și este mai probabil să apară la pacienții care au o disfuncție a ventriculului stâng sau tahicardie venoilică susținută. Agenții antiaritmici de clasa I (vezi mai jos) sunt în special proaritmici la pacienții cu infarct miocardic.

CLASA I. MEDICAMENTE DEPRESENTE MEMBRANE

Agenții antiaritmici de clasa I sunt medicamente care au proprietăți de stabilizare a membranei (adică deplasează membranele la potențiale mai negative). Medicamentele din această clasă acționează asupra canalelor rapide de Na și interferează cu procesul prin care sarcina depolarizantă este transferată prin membrană. Se presupune că aceste medicamente se leagă de canalul Na * și îi blochează funcția, prevenind conductanța Na * atâta timp cât medicamentul este legat. Medicamentele prototipice din această clasă sunt chinidina și procainamida. Pe parcursul anilor 1970. mai multe medicamente au fost studiate pentru efectele lor antiaritmice. Cele mai multe dintre ele eliberează anestezice locale care au afectat canalele membranare de Na4 [9i] au fost grupate într-o singură clasă (clasa I). Studiile asupra proprietăților antiaritmice ale acestor substanțe chimice au arătat că există suficiente diferențe pentru a le plasa în subgrupuri separate. [21]

Medicamentele antiaritnice de clasa I pot fi subdivizate pe baza cazului relativ cu care se disociază de canalul ionic Na'. Medicamente din clasa IC, cum ar fi encainida. lorcainida si moricizina. sunt cei mai puternici agenți de blocare a dunelului de sodiu din clasa I de medicament antiaritmic. [1] Se disociază lent de canalul Na', determinând o încetinire a timpului de conducere a impulsului prin inimă. Medicamente de clasa IB, care includ lidocaina, tocainida și mexiletina. se disociază rapid de canalul Na [1-] și astfel au cea mai scăzută potență ca blocanți ai canalelor de sodiu. Ei produc puțin, dacă este deloc. modificarea duratei potențialului de acțiune. Chinidină, procainamidă și medicamente de artă disopiramide care au o rată intermediară de disociere de canalele Na *. Aceștia sunt clasificați ca agenți anlianliyih de clasa IA și prelungesc perioada refractară a țesutului coziilor pentru a provoca încetarea aritmiilor. [22]

Studiile au arătat că canalele Na [1] de pe membranele celulelor fibrelor Purkinje există în mod normal în cel puțin trei sms *R,* odihnite, închise în apropierea potențialului de repaus, dar capabile să fie deschise prin stimulare și depolarizare; *A,* activat. J scad ionii Na' să treacă selectiv prin membrană și *I.* inactivați și incapabili de a fi deschisi (adică inactiv)' Afinitatea medicamentului antiaritmic pentru recepția canalului ionic variază în funcție de starea canalului sau de potențialul membranei. Din acest motiv. Canalele *RA* și *I* i« pot avea cinetici diferite de interacțiune cu medicamentele aritmice ax. O revizuire a literaturii recente arată că medicamentele antiaritnice au afinitate scăzută pentru ft dur, dar afinitate relativ mare pentru canalele *A* sau *I* ! ambele. Indiferent de starea canalului blocată de medicamentele antiaritmice clt-l, rata de deblocare determină direct - cantitatea de depresie prezentă la inima normală.

CLASA II. 0-AGENȚI DE BLOCARE ADENERGICĂ

0-Medicamentele blocante adrenergice produc efecte de stabilizare a membranei sau depresive asupra țesutului miocardic. Cu toate acestea, proprietățile lor antiaritice sunt considerate a fi în principal rezultatul inhibării stimulării adrenergice a inimii. Proprietatea electrofiziologică principală a acestor agenți de blocare este reducerea pantei de fază 4 a celulelor sinusale potențiale sau stimulatoare cardiace ectopice, astfel încât ritmul cardiac să scadă și tahicardiile ectopice fie încetinite, fie convertite în ritm sinusal.

CLASA III. PROLONGATORII DE REPOLARIZARE

Dragile din această clasă (ex. amiodarona, bretylium. sotalol. ibutilidă.

dofctilidc> provoacă mai multe modificări electrofiziologice diferite asupra ţesutului miocardic, dar au un efect comun, prelungirea potenţialului de acţiune, ceea ce creşte perioada refractara efectivă a potenţialului de acţiune membranară fără a modifica faza de depolarizare sau faza de repaus de membrană. blocant al canalelor şi are proprietăţi de blocare adrenergică sonică. [24] Medicamentele amiodarona şi bretilium care prelungesc potenţialul de acţiune sunt neclare, au şi proprietăţi de blocare a canalelor.

OASS IV. BLOCANTE DE CANALE DE CALCIU

Deşi nu toţi blocanţii canalelor Ca [2+] posedă activitate antiaritmică, unii membri ai acestei clase de medicamente antiaritmice (verapamil, diltiazem) blochează curentul lent spre interior al ionilor Car [4] în timpul fazei 2 a potenţialului de acţiune a membranei în celulele cardiace. De exemplu, medicamentul prototip din acest grup, verapamilul, blochează selectiv intrarea Ca [24] în celula miocardică. Acţionează asupra fibrelor cu răspuns lent găsite în nodul sinusal şi nodul AV, încetinind viteza de conducere şi crescând refractaritatea în nodul AV.

pH şi activitate

Acţiunea Jit a medicamentelor antiaritmice de tip anestezic local de clasa I este dependentă de pH şi poate varia în funcţie de fiecare medicament. [25] Medicamentele antiarilhnice sunt baze slabe, majoritatea având pK, valorile variind de la 7,5 la 9,5. La pH fiziologic de 7,40. aceste baze există într-un amestec de echilibru format atât din bază liberă, cât şi din formă cationică. Medicamente ionizabile, cum ar fi lidocaina (pK, 7,86). au electrofiziologice mai puternice (flote în celulele miocardice ischemice, mai degrabă decât normale. Această potenţare a fost atribuită parţial creşterii concentraţiei de H în zonele ischemice ale inimii. Acidoza creşte proporţia canalelor ionice Na' ocupate de (forma protonată a agentului antiaritmic. Cu toate acestea, efectul pH-ului poate fi atât asupra activităţii complexe, cât şi asupra complexului antiaritmic). şi pxiB cationic au fost propuse ca formă activă a unor medicamente, forma neîncărcată a blocantului canalului de Na' poate apăsa direct din faza lipidică a ticmbrei celulare înconjurătoare pentru a bloca canalul.

Modificările mici ale pH-ului pot modifica eficacitatea acestor medicamente Sy modificând raportul molecular încărcat-neîncărcat în celulele miocardice. Acidoza externă celulei miocardice promovează forma cationică. Pentru că această specie nu

despărţirea în membrană la fel de uşor, debutul acţiunii acestor medicamente ar fi întârziat. Mai mult, concentraţia acestor medicamente în membrană ar fi redusă. Prin urmare, medicamentele care acţionează asupra canalului numai în stare inactivată (închisă) ar avea un efect redus în condiţiile acidotice. De asemenea, acidoza poate prelungi efectul acestor medicamente. Acidoza externă facilitează protonarea traseelor legate de

o prelungire a complexului QRS de electrocardiograme. Sulfatul de chinidină prelungeşte, de asemenea, durata potenţialului de acţiune, ceea ce duce la o creştere proporţională a intervalului QT. Este utilizat pentru a trata aritmiile ectopice supraventriculare şi ventriculare, cum ar fi bătăile premature atriale şi ventriculare, tahicardia atrială şi ventriculară, Hutter atrială şi fibrilaţia atrială.

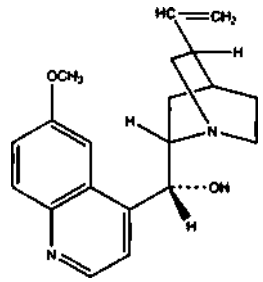
Sulfatul de chinidină este utilizat cel mai frecvent ca preparat oral şi se administrează ocazional intramuscular. Sulfatul de chinidină care a fost absorbit din tractul gastrointestinal sau din locul injectării intramusculare este legat în proporţie de 80% de albumina scrum." [1] Medicamentul este preluat rapid din fluxul sanguin de către ţesuturile corpului: în consecinţă, un gradient de concentraţie substanţial este stabilit în câteva minute. Debutul acţiunii începe în 30 de minute, cu efectul de vârf metabolizat în 3 ore primar în Quindină. ficat prin hidroxilare, iar o cantitate mică este excretată de către ficat Datorită efectelor secundare grave şi apariţiei unor agenţi antiarilhmici orali mai eficienţi, chinidina este acum utilizată mai

receptor. Fie că numai medicamentele neutre se pot disocia de canalele închise . recuperarea este prelungită prin acidoză.

Alcaloza tinde să hiperpolarizeze membrana celulară şi. astfel, reduce efectul medicamentelor antiaritmice. Din această cauză, alcaloza promovează formarea mai multor agent antiaritmic de bază liberă , crescând rata de recuperare din bloc. Sărurile inductoare de alcaloză, cum ar fi lactatul de sodiu, au fost folosite pentru a contracara toxicitatea cauzată de chinidina antiaritmică.

ANTIARITMICE CLASA I

Sulfat de chinidină, USP. Sulfatul de chinidină este sulfatul unui alcaloid obţinut din diferite specii de *Cinchona* şi hibrizii lor. Este un diastereoizomer dextrogiro al chininei. Sarea cristalizează din Waler sub formă de dihidrat, sub formă de cristale fine, ca un ac, albe. Chinidina sul faţa conţine o grupare hidroximetil care serveşte ca o legătură între un ciclu de chinolină şi un fragment chinuclidină. Structura conţine doi azoţi bazici, dintre care azotul quin uclidin este baza mai puternică (pK, 10). Sulfatul de chinidină este amar şi sensibil la lumină. Soluţiile apoase sunt aproape neutre sau uşor alcaline. Este solubil până la 1 % în apă şi mai puternic în formă de alcool sau clor.



Chinidină (Cardioquin) (Qulnora) (Auinidex)

Sulfatul de chinidină este prototipul medicamentelor antiaritmice şi un agent antiaritmic de clasă IA conform clasificării Vaughan Williams. Reduce curentul Na' prin legarea canalelor ionice deschise (adică starea A). Scăderea intrării Na4 [in] celulele miocardice deprimă depolarizarea diastolică de fază 4 şi deplasează potenţialul pragului intracelular către zero. Aceste acţiuni combinate diminuează frecvenţa spontană a ţesuturilor stimulatorului cardiac, deprimă automatitatea focarelor ectopice. şi. într-o măsură mai mică, reduceţi formarea de impulsuri în nodul SA. Această ultimă acţiune duce la bradicardie. În timpul potenţialului de acţiune de vârf, sulfatul de chinidină scade permeabilitatea transmembranară la pasiv în - fluxul de [Na4] . încetinind astfel procesul de depolarizare în faza 0 . care scade viteza de conducere. Aceasta este arătată ca

puţin, cu excepţia pacienţilor selectaţi pentru terapia antiaritmică orală pe termen lung.

Gluconat de chinidină, USP. Gluconatul de chinidiniu (Duraquin. Quinaglute) apare ca o pulbere albă, inodoră, foarte amară. Spre deosebire de sarea sulfat, este liber solubilă în apă. Acest lucru este important deoarece există situaţii de urgenţă când starea pacientului şi necesitatea unui răspuns rapid fac ca calea de administrare orală să fie inadecvată . Solubilitatea ridicată în apă a sării de gluconat, împreună cu un potenţial iritant scăzut, o face valoroasă atunci când este necesară o formă injectabilă în aceste situaţii de urgenţă. Gluconatul de chinidină formează o soluţie apoasă stabilă. Când este utilizat pentru injecţie, conţine de obicei 80 mg/ml. echivalent cu 50 mg de chinidină sau 60 mg de sulfat de chinidină.

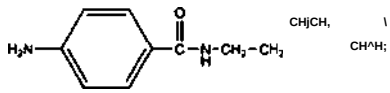
Poligalacturonat de chinidină. Turonatul poligalac de chinidină (Cardioquin) se formează prin reacţia chinidinei şi acidului poligalacturonic într-un mediu

hidroalcoolic. Conține echivalentul a aproximativ 60% chinidină. Această sare este doar puțin ionizată și ușor solubilă în apă, dar studiile au arătat (deși dozele echivalente de sulfat de chinidină dau niveluri de vârf mai mari mai devreme, un nivel de sânge mai uniform și mai susținut este obținut cu sarea poligalacturonat.

La mulți pacienți, acțiunea iritantă locală a chinidinei sul destin în tractul gastrointestinal provoacă durere, greață, vărsături . și în special diaree, deseori excluzând utilizarea orală în doze adecvate. Studiile cu sarea poligalacturonat nu au evidențiat tulburări gastro-intestinale. Este - disponibil sub formă de tablete de 275 mg. Fiecare comprimat este echivalentul a 200 mg de sulfat de chinidină sau 166 mg de alcaloid liber.

Clorhidrat de procainamidă, USP. Clorhidrat de procainamidă . p-amino-/V-12-(dietilamino)cthyl (benzamid monoclorhidric. clorură de procainamidiu (Pronestyl. Procan SR), a apărut ca un medicament antiarilhmic major. A fost dezvoltat în cursul cercetărilor pentru compuși similari structural cu procaina, care au avut un efect limitat ca agent antiaril central și nervos central (CNSh) acțiune de scurtă durată datorită hidrolizei rapide a legăturii sale esterice de către esterazele plasmatice Datorită structurii sale amidice, clorhidratul de procainamidă este de asemenea

mai stabil în apă decât este procaina. Soluțiile apoase clorhidrat de procainamidă au un pH de aproximativ 5,5. Studiul Al nctic al hidrolizei catalizate de acid a clorhidratului de procainami a arătat că acesta este neobișnuit de stabil la hidrolizare în intervalul de pH 2 până la 7. chiar și la temperaturi ridicate?"

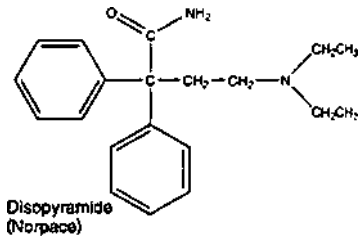


Procainamidă (Pronestyl) (Procan SR)

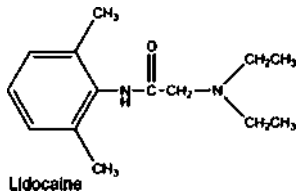
Clorhidratul de procainamidă este metabolizat prin acțiunea ti a W-acelyltransferasc. Produsul tabolismului enzimatic al clorhidratului de procainamide este Macetylproa namidc (NAPA), care posedă doar 25% din substanța activă a compusului părinte. [25] Un studiu al dispoziției clorhidratului de pn cainamidă a arătat că 50% din medicament w; excretat nemodificat prin urină, cu 7 până la 24% recuperat; NAPA. [27] - [2] * Spre deosebire de chinidină, clorhidratul de procainamidă se leagă doar minim de proteinele plasmatice. Între 75 și 95% din medicament este absorbit din procesul gastrointestinal Nivelurile plasmatice apar la 20 până la 30 de minute după administrare și atinge vârful în aproximativ 1 oră?'

Clorhidratul de procainamidă pare să aibă toate efectele electrofiziologice ale chinidinei. Diminuează aul maticitatea. scade viteza de conducere și crește durata potențialului de acțiune și. prin urmare, perioada refractară a țesutului meu cardiac. Clinicienii au favorizat utilizarea clorhidratului de procaia mide pentru tahicardiile ventriculare și quin dine pentru aritmiile atriale, chiar dacă cele două medicamente a; eficient în oricare dintre tipurile de tulburare.

Fosfat de disopiramidă, USP. Disopiramidă fosfat, a-[2(diizopropilamino)clhyl|-a-fcnil-2-piridii". Fosfatul [de] cctamidă (Norpace), este un agent antiarilhmic oral și iiilniv* de clasă IA. Este destul de asemănător cu chinida și procainamida în proprietățile sale electrofiziologice, în sensul că scade depolarizarea diastolică de fază 4, scade viteza de conducere și are proprietăți vagolitice. [50] Este utilizat clinic în tratamentul tahiaritmiilor ver triculare refractare, care pun viața în pericol. Administrarea orală a TA produce niveluri plasmatice maxime în decurs de 2 ore. Dreg f s-a legat aproximativ 50% de proteinele plasmatice și are o viață de pauză de 6,7 ore la om. Mai mult de 50% este exact neschimbat în urină. Prin urmare, pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați cu atenție pentru a determina doza mea. Fosfatul de disopiramidă prezintă în mod obișnuit senzații secundare de uscăciune a gurii, constipație, retenție urinară și acțiuni de blocare colinergică a colinergicului, datorită caracterului său structural la medicamentele anticolinergice.



clorhidrat de lidocaină, USP. Plimbare **cu lidocaină cu hidroclorofon . 2-(dictilamino)-2'.6'-acetoxilididc monoclorhidrat (Xylocainã). a fost conceput ca un derivat al graminei (3-dimcthylamtnomcthylindol) şi introdus ca anestezic local. Acum este utilizat intravenos ca agent intenţionar standard pentru suprimarea aritmiilor asociate cu infarctul miocardic acut şi chirurgia cardiacă. Este medicamentul de elecţie pentru tratamentul parenteral al contracţiilor ventriculare premature.**



Lidocaine

(xilocainã)

Clorhidratul de lidocainã este un agent antiaritmic clasa IB, cu un efect diferit asupra proprietãţilor electrofiziologice ale celulelor miocardice faţă de cel al procainamidei şi chinidinei. Il se leagă cu afinitate egală la canalele ionice Na* active (A) şi inactive (I). Deprimă depolarizarea diastolică şi jutomaticitatea în reţeaua Tibrului Purkinje şi creşte perioada refractară funcţională în raport cu durata potenţialului de acţiune . la fel ca procainamida şi chinidina. Totuşi, diferă de ultimele două medicamente prin faptul că nu scade şi chiar poate creşte viteza de conducere şi creşte - răspunsul membranei la stimulare. Există mai puţine date disponibile despre mecanismele subcelulare responsabile de acţiunile antiaritmice ale lidocainei decât despre medicamentul mai consacrat chinidina. S-a propus că lidocaina are un efect redus asupra schimbului de cationi membranar al atriilor. Intrarea ionilor de sodiu în celulele ventriculare în timpul excitaţiei este influenţată de lidocainã deoarece nu modifică viteza de conducere în această zonă. Clorhidratul de lidocainã reduce afluxul de Na [1] în timpul diastolei, la fel ca toate celelalte medicamente antiarilinice, pentru a diminua automatismul în ţesutul miocardic . De asemenea, modifică capacitatea de reacţie a membranei la purkinje fi Ners, permiţând o viteză de conducere crescută şi un potenţial amplu al membranei în momentul excitaţiei? [1]

Administrarea clorhidratului de lidocainã este limitată la calea parenterală şi se administrează de obicei intravenos, deşi niveluri plasmatice adecvate sunt atinse după administrarea intramusculară.

injectii. Clorhidratul de lidocainã nu se leagă în nicio măsură de proteinele plasmatice şi este concentrat în ţesuturi. Este metabolizat rapid de către ficat (fig. 19-12). Primul pas este deetilarea cu formarea monoetilglicinexilididei. urmată de hidroliza amidei. [52] Metabolismul este rapid, timpul de înjumătăţire al unei singure injecţii variind de la 15 la 30 de minute. Clorhidratul de lidocainã este un medicament popular datorită acţiunii sale rapide şi a lipsei relative de efecte toxice asupra inimii, în special în absenţa bolilor hepatice. Monoetilglicinexilididă. metabolitul iniţial al lidocainei, este un agent antiaritmic eficient; Hidroliza sa rapidă de către amidaze microzomale împiedică totuşi utilizarea sa la om.

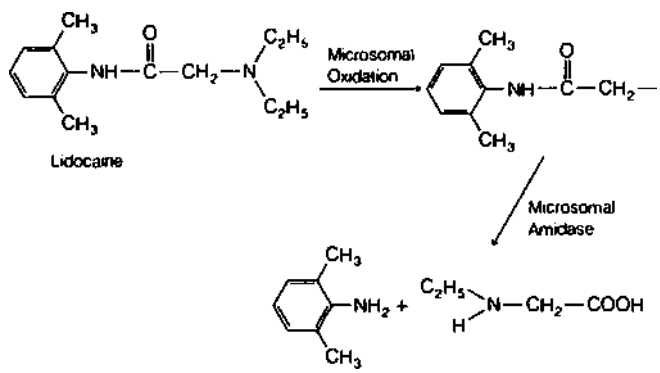
Trebuie luate măsuri de precauţie pentru ca soluţiile de clorhidrat de lidocainã care conţin săruri de epinefrină să nu fie utilizate ca depresori cardiaci. Astfel de soluţii sunt destinate numai anesteziei locale şi nu sunt utilizate intravenos. Soluţiile apoase fără epinefrină pot fi autoclavate de mai multe ori, dacă este necesar.

Fenitoină sodică, USP. **Fenitoină sodică. 5,5-di-fenil-2,4-imidazolidindionc. 5,5-difenilhidantoină. di-fenil-hidantoina sodică (Dilantin), a fost utilizată de zeci de ani în controlul tipurilor de crize epileptice de tip mare mal. Este similar din punct de vedere structural cu barbituricele, dar documentele nu posedă proprietãţile lor sedative extinse. Compusul este disponibil ca sare de sodiu. Soluţiile pentru administrare parenterală conţin 40% propilenglicol şi 10% alcool pentru a dizolva sarea de sodiu.**

Efectele cardiovasculare ale fenitoinei sodice au fost descoperite în timpul observării manifestărilor toxice ale medicamentului la pacienţii trataţi pentru tulburări convulsive. S-a descoperit că fenitoina sodică provoacă bradicardie, prelungeşte intervalul PR şi produce anomalii ale undei T pe electrocardiogramele . Este un agent antiaritmic clasa IB. Astăzi, cea mai mare utilizare clinică a fenitoinei de sodiu ca medicament antiaritmic este în tratamentul aritmiilor induse de digitalică? [5] Acţiunea sa este similară cu cea a lidocainei. Deprimă automatitatea ventriculară produsă de digitalică, fără conducere intraventriculară adversă. Deoarece inverseazã şi prelungirea - conducerii AV de către digitalică, fenitoina sodică este utilă în tahicardiile supraventriculare cauzate de intoxicaţia cu digitalică.

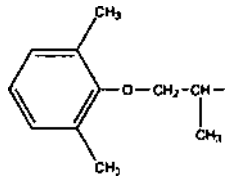
Fenitoina sodică este localizată în cantităţi mari în ţesuturile corpului, în special în grăsime şi ficat, ceea ce duce la gradiente mari
între medicamentul în ţesuturi şi concentraţiile plasmatice. Este metabolizat în ficat.

Clorhidrat de mexiletină. **Clorhidrat de mexiletină. Clorhidrat de l-metil-2-(2,6-xililoxi)etilamină (Mexitil) (pK, 8,4). este un agent antiaritmic de clasa IB care este eficient atunci când este administrat fie intravenos, fie oral. Seamănă cu lidocaina prin faptul că posedă o porţiune xilil, dar în rest este diferit din punct de vedere chimic. Clorhidratul de mexiletină este un eter şi nu este supus hidrolizei comune amidelor lidocainã şi tocainidă. Timpul său mediu de înjumătăţire prin administrare orală este de aproximativ 10 ore.**



Lidocaine

Figure 19-12 ■ Metabolism of lido- ain.



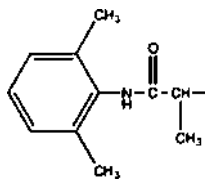
Mexiletină (Mexitil)

Deși nu este supus hidrolizei, clorhidratul de mexiletină este metabolizat prin procese oxidative și reductive în ficat. Metaboliții săi, p-hidroximexiletina și hidroximetilmexiletina, nu sunt activi farmacologic ca agenți antiaritmici. [54]

Clorhidratul de mexiletină, ca și agenții antiaritmici de clasa I, blochează canalul rapid de Na [1] din celulele cardiace. Este eficient în special asupra fibrelor Purkinje din inimă. Medicamentul crește pragul de excitabilitate al celulelor miocardice prin reducerea ratei de creștere și a amplitudinii (potențialul de acțiune și scade automatitatea.

Clorhidratul de mexiletină este utilizat pentru profilaxia orală pe termen lung a tahicardiei ventriculare. Medicamentul se administrează în doze de 200 până la 400 mg la fiecare 8 ore.

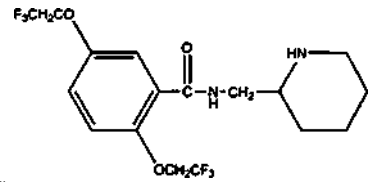
Clorhidrat de tocainidă. Clorhidrat de tocainidă. Clorhidrat de 2-amino-2'.6'-pmpionoxililididă (Tonocard) (pK, 7,7). este un analog al lidocainei. Este activ pe cale orală și are proprietăți electrofiziologice precum cele ale lidocainei. [15] Clearance-ul total al clorhidratului de tocainidă este de numai 166 ml/min, ceea ce sugerează că clearance-ul hepatic nu este mare. Fiind cauza clearance-ului hepatic scăzut, raportul de extracție hepatică trebuie să fie mic; prin urmare, este puțin probabil ca clorhidratul de tocainidă să fie supus unui efect substanțial de primă trecere. Medicamentul diferă de lidocaină, prin faptul că îi lipsesc două grupe etil, care oferă clorhidratului de tocainidă o anumită protecție împotriva eliminării hepatice de primă - trecere după ingestia orală. Clorhidratul de tocainidă este hidrolizată într-un mod similar cu cel al lidocainei . Niciunul dintre metaboliții săi nu este activ.



Tocainidă (Tonocard)

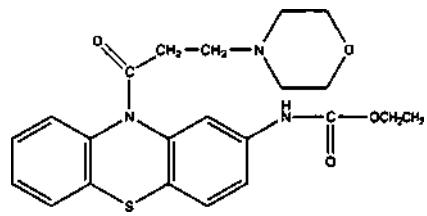
Clorhidratul de tocainidă este clasificat ca un agent antiaritnic IB și este utilizat pe cale orală pentru a preveni sau trata ectopia ventriculară și tahicardia. Medicamentul se administrează în doze de 400 până la 600 mg la fiecare 8 ore.

Acetat de flecainidă. Acetat de flecainidă. */V*-(2-pipendi-nilmetil)-2,5-bis miting. Zece la sută dintre caucazieni au o capacitate redusă de a hidroxila medicamentul pentru a forma 5-hidroxipropafenona. Acest metabolism polimorf explică răspunderea interindividuală în relaţiile dintre doză şi concentraţie şi. astfel, variabilitatea efectelor farmacodinamice ale medicamentului. Metaboliții 5-hidroxi ai ambilor enantiomeri sunt la fel de puternici ca și compusul de bază în canalele de Na care clipesc. Propafenona deprimă, de asemenea, curentul lent spre interior al Ca ⁱ ''ioni. Acest medicament a fost utilizat pentru terminarea acută „suprimarea pe termen lung a aritmiilor ventriculare. Este câine peste 95% la glicoproteina apacid din plasmă. Este absorbit eficient, dar biodisponibilitatea este - estimată a fi mai mică de 20^ din cauza metabolismului de primă trecere. Mai puțin de l % este eliminat ca medicament nemodificat. Terapia cu propafenonă poate produce efecte care pot fi atribuite atât enantiomerilor (2,2,2-trifluoroctoxi)benzamidă mis noacetat (Tambocor). este un medicament antiaritmic de clasa IC cu activitate anestezica locala; este un derivat chimic al ben zamidei. Medicamentul suferă o biotransformare, formând un compus meta-O-dealchilat, ale cărui proprietăți antiaritmice - sunt la jumătate mai puternice decât cele ale medicamentului părinte, și *o* lactam de flecainidă meta-O-dealchilat cu activitate farmacologică mică? [6] Acetatul de flecainidă se administrează pe cale orală pentru a suprima ectopia ventriculară cronică și tahicardia ventriculară. Are unele limitări din cauza efectelor secundare ale SNC.



Flecainidă
(Tambocor)

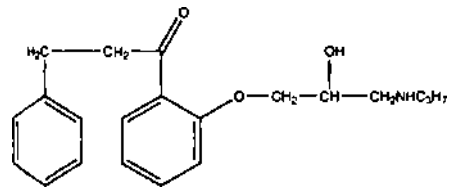
Moricizine. Moricizi ne, etil 10-(3-morfolinopropwinil)fenotiazin-2-carbamat (Ethmozine), este un derivat de fenolhiazine utilizat pentru tratamentul - aritmiilor ventriculare maligne. Este clasificat ca agent antiaritmic clasa IC, blocând canalul Na [4] cu stochiometty 1:1. Medicamentul Tbt are afinitate mai mare pentru starea inactivată decât stările sale activate sau de repaus. Se pare că se leagă de un loc de pe partea externă a membranei canalului Na'.'' Se folosește bere pentru a suprima aritmiile ventriculare care pun viața în pericol.



Moricizină (etmozină)

Propafenonă. Propafenonă. 2-|2'-hidruxi-34prop)l ainino)propoxiJ-3-feni l propiofenonă (Rythmol). un medicament antiaritmic Cla« IC, conține un centru chiral și este alimentat ca amestec racemic. Terapia cu mușturа racemică de propafenonă produce efecte care pot fi atribuite atât enantiomerilor (5) cât și (R). Deși enantiomerii *(R)* și (S) exercită efecte similare de blocare a canalelor de Na4 ' enantiomerul (5i produce, de asemenea, o blocare adrenergică jB. Ca rezultat , enantiomerul (S) este raportat a fi de 40 de ori mai puternic decât enantiomerul *(R)* ca agent antiaritmic?'. enantiomerul este curățat mai rapid. Metabolismul patic este polimorf și determinat genetic.

(5) cât și (R). Astfel, efectele pot fi modificate din cauza unei interacțiuni enantiomer-enantiomer, pacienții străini sunt tratați cu racemat.''



Propafenonă

(Ryihmol)

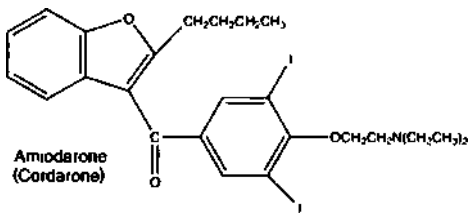
QASSIIANTIARITMICĂ

Antiaritmicele de clasa 11 sunt discutate la titlu. Inhibitori ai sistemului adrenergic.

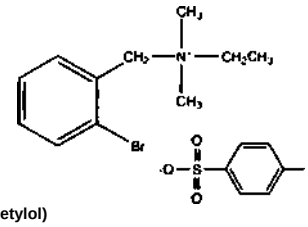
QASS III ANTIARITMICE

Amiodarona. **Amiodarona. 2-bulil-3-bcnzofuranil-4-2-idietilamino)etoxi|-3,5-diiodofenil cetonă (Corda-w). a fost introdus ca agent anlianginos. Are acțiune de clasa III foarte anunțată și este deosebit de eficientă în menținerea ritmului sinusal la pacienții care au fost tratați cu șoc de curent continuu pentru fibrilație atrială. [11] ' Asemenea medicamentelor antiaritmice de clasa bolnavă, amiodarona prelungește perioada efectivă dractică prin prelungirea duratei potențialului de acțiune r. toate țesuturile miocardice. Amiodarona este eliminată foarte rapid din organism, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 25 până la 30 de zile după doze orale. [41] Deși medicamentul are o activitate ijniiaritmică cu spectru larg, principala sa limitare este un debut lent. Este posibil ca acțiunea medicamentului să nu fie inițiată timp de câteva zile. nJ este posibil ca efectul maxim să nu fie obținut timp de câteva săptămâni.**

Amiodarona are efecte adverse care implică multe sisteme ipn diferite. De asemenea, inhibă metabolismul medicamentelor eliminate cu enzimele microzomale oxidative. Conține iod în structura sa wkxular și. ca urmare, are un efect asupra liniilor tiroidiene. Hipotiroidismul apare la până la 11% dintre pacienții care folosesc amiodarona. [42] Efectul principal este inhibarea conversiei fpvnferice a T4 [în] Tv Serum invers Tj (rT,) „crescut în funcție de doză, precum și de durata „terapiei cu amiodarona. Ca urmare. rT, nivelurile au fost „până la noi un ghid pentru aprecierea adecvării terapiei cu amiodarona și a prezice toxicitatea. [41]

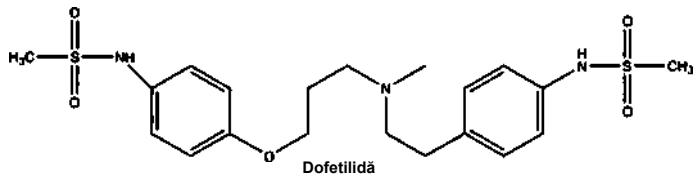


Tosilat de bretiliu. **Bretylium tosylatc. (p-tolueiesulfonat de o-bromobenzilethyl dimcthylamonium (Bretylol). este o pulbere cristalină extrem de amară, albă. Substanța chimică este liber solubilă în apă și alcool. Bretylium tosylale este un agent de blocare neuronal adrenergic care se acumulează selectiv în neuroni și difrina nu a fost folosită selectiv . inițial, sub denumirea comercială de Darcnthin, ca agent antihipertensiv, a provocat o scădere posturală a [presiunii] arteriale . Bretylium nu suprimă depolarizarea de fază 4, o acțiune comună a altor agenți antiaritmici. Prelungește perioada refractară efectivă în raport cu durata potențialului de acțiune, dar nu afectează timpul de conducere și este clasificat ca agent antiaritmic de clasa III. Deoarece bretylium nu are proprietăți similare cu cele ale celorlalți agenți anti -ritmici , s-a sugerat că acțiunea sa se datorează proprietăților sale de blocare neuronală adrenergică; proprietățile anti - ritmice ale medicamentului nu sunt însă afectate de administrarea rezerpinei. Bretylium este, de asemenea, un anestezic local , dar nu a fost posibil să se demonstreze un astfel de efect asupra atriilor animalelor de experiment, decât la concentrații foarte mari. [4] ' [1] De aceea, mecanismul precis al acțiunii antiaritmice a bretiliumului rămâne de rezolvat.**



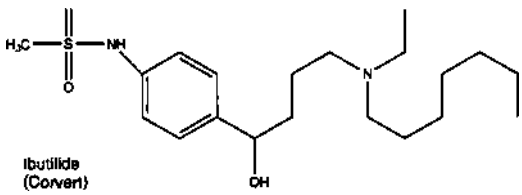
Bretylium (Bretylol)

Dofetilidă. **Dofetilidă. /V-[4-(3-(((2-(4-metansulfonil-aminofenil)ctil]tnethylamino|propoxi)fenil]metansulfonamidă (Tikosyn). acționează prin blocarea canalului ionic cardiac purtând componenta rapidă a curenților de potasiu redresor întârziat (Ikr) și este utilizat pentru a preveni recidivarea supravenenală, a terminarii triciclului Spre deosebire de sotalol și ibutilida, nu are nici un efect [asupra] receptorilor adrenergici sau a canalelor de potasiu întârziate**



Dofetilidă
(Tlkosyn)

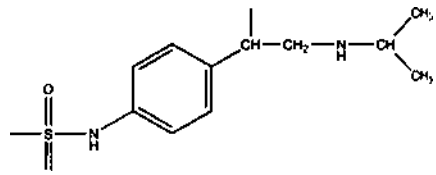
Ibutilidă. **Ibutilidc, N-|4-[4-(ctilheptilamino)-l- hidroxibutil Ifenil Imetansulfonamidă (Corvert), un antiaritmic de clasă III aparținând clasei de agenți mcthancsulfonanilidc, este indicat pentru conversia rapidă a fibrilației atriale sau a fibrilației atriale Hutter în sinusul normal. Spre deosebire de dofetilidă, nu este foarte specifică pentru curenții de potasiu întârziați de redresor (Ikr) și are o anumită afinitate pentru canalele de sodiu.**



Ibutilide
(Corvert)

Sotalol. **Sotalol. 4'|l-hidroxi-2-(izopropilamino)etil Imctylsulfonanilidc (Betapace), este un medicament antiaritmic relativ nou, caracterizat cel mai adesea ca agent de clasa a III-a și, deși are efecte care sunt legate de agenții de clasa a II-a, nu este considerat terapeutic un antiaritmic de clasa a II-a . Conține un centru chiral și este comercializat ca amestec racemic. Datorită enantiomerilor săi, mecanismul său de acțiune se întinde pe două dintre clasele de medicamente antiaritmice. Enantiomerul *l(-)* are atât activitate de blocare ^ (clasa II) cât și activitate de blocare a canalelor de potasiu (clasa III). Enantiomerul d(+) are proprietăți de clasa III similare cu cele ale izomerului (-), dar afinitatea sa pentru receptorul jS-adrenergic este de 30 până la 60 de ori mai mică. Enantiomerii sotalol produc efecte diferite asupra inimii. Acțiunea de clasa III a d-sotalolului în nodul sinusal este asociată cu încetinirea ritmului cardiac sinusal, în timp ce blocarea ^-adrenergică contribuie la scăderea ritmului cardiac observat cu *l-ord./-sotalol* . Sotalolul nu este metabolizat și nici nu este legat semnificativ de proteine. Eliminarea are loc prin excreție renală, cu mai mult de 80% din medicament eliminat nemodificat. Sotalolul este caracteristic - medicamentelor antiaritmice de clasa a III-a, prin aceea că prelungește durata potențialului de acțiune și, astfel, crește perioada de refractare efectivă a**

țesut miocardic. Se distinge de celelalte medicamente de clasa III (amiodarona si bretilium) datorita actiunii sale de blocare a receptorilor ^-adreneigeni.



Sotalol (Betapace)

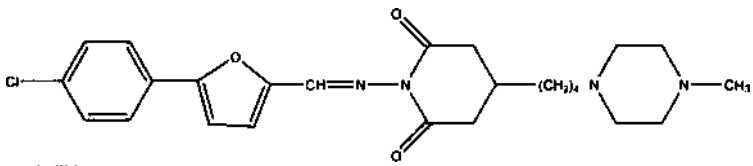
Azimilidă. **Azimilidă. *E-* 1-|[|5-(4-clorofcnil)-2-fur-anil]mctilen]amino|-3-|4-(4-metil-l-piperazinil)butil|-2,4-imidazoldindionă. este un agent de clasa III care blochează în mod semnificativ curentul de potasiu întârziat al redresorului, Iks, inclusiv componenta Ikr. Capacitatea sa de a bloca multicanale se poate datora lipsei grupului metan sulfonamide care este comună altor agenți de clasa III, care blochează selectiv curentul de potasiu Ikr. Se crede că blocarea atât a curenților de potasiu Ikr cât și Iks produce efecte antiaritmice de clasa III consistente la orice ritm cardiac. [4] "**

CLASA IV ANTIARITMICE

Verapamil și Diltiazem. **Atât verapamilul cât și diliu zem blochează curenții lenți de Ca^{2+} (canal sensibil la tensiune) din fibrele cardiace. Aceasta încetinește conducerea AV și rata sinusurilor. Aceste medicamente sunt utilizate în controlul tahicardiilor atriale și paroxistice și sunt clasificate ca agenți antiaritmici de clasă IV conform clasificării Vaughan Will. [20] (O descriere mai detaliată a blocanților canalelor de calciu este dată mai sus.)**

AGENȚI ANTIHIPERTENSIVI

Hipertensiunea arterială este o consecință a multor boli. Hemodi- namic. tensiunea arterială este o funcție a cantității de ci



Azimilide

sângele pompat de inimă și ușurința cu care sângele curge prin sistemul vascular periferic (adică rezistența la fluxul sanguin de către vasele de sânge periferice). Bolile componentelor sistemului nervos central și periferic, care reglează tensiunea arterială și anomaliile sistemului hormonal, precum și bolile rinichilor și ale rețelei vasculare periferice, care afectează volumul sanguin, pot crea o stare de hipertensiune la om. Hipertensiunea arterială este, în general, definită ca ușoară atunci când presiunea diastolică este între 90 și 104 mm Hg. moderat când este de 105 până la 114 mtn Hg. si sever cand este peste 115 mm Hg. Se estimează că aproximativ 15% din populația adultă din Statele Unite (aproximativ 40 de milioane) sunt hipertensive.

Hipertensiunea primară (esențială) este cea mai comună formă de hipertensiune arterială. Deși s-au făcut progrese în identificarea și controlul hipertensiunii primare. Etiologia acestei forme de hipertensiune nu a fost încă rezolvată. ***Hipertensiunea renală*** poate fi creată prin cauzarea experimentală a stenozei arterei renale la animale. Stenoza arterei renale poate apărea și în afecțiuni patologice ale rinichilor, cum ar fi nefrita, tromboza arterei renale, infarctele arterei renale sau alte afecțiuni care restricționează fluxul sanguin prin artera renală. Hipertensiunea arterială poate să provină și din stări patologice din SNC. precum bolile maligne. Tumorile din medula suprarenală care provoacă eliberarea de cantități mari de catecolamine creează o afecțiune hipertensivă cunoscută sub numele de *feocromocitom.* Secreția excesivă de aldo steron de către cortexul suprarenal, adesea din cauza adenoamelor, produce și tulburări hipertensive.

Tensiunea arterială este reglată de mai mulți factori fiziologici, cum ar fi frecvența cardiacă, volumul vascular cerebral, rezistența rețelei vasculare periferice, elasticitatea vaselor de sânge, volumul sanguin . și vâscozitatea sângelui. Substanțele chimice endogene joacă, de asemenea, un rol important în reglarea tensiunii arteriale. Sistemul vascular periferic este influențat în mare măsură de echilibrul simpatico-parasimpatic al
sistemul nervos autonom, al cărui control își are originea în SNC. Activitatea adrenergică sporită este un factor principal care contribuie la hipertensiunea primară (esențială).

Terapia cu agenți antihipertensivi a evoluat rapid între 1950 și 1960. În acea perioadă, au fost descoperite o serie de medicamente pentru tratamentul și controlul bolii hipertensive. În ciuda anilor de experiență, tratamentul rămâne empiric deoarece etiologia formei principale de hipertensiune arterială, hipertensiunea primară, este necunoscută. Primele medicamente utilizate pentru a produce ameliorarea simptomatică a hipertensiunii arteriale au fost agenți de blocare a-adrenergici. Aceste medicamente au avut limitări , deoarece durata lor de acțiune a fost mult prea scurtă și efectele secundare au împiedicat terapia pe termen lung. Terapia contemporană a hipertensiunii primare folosește una dintre mai multe clase de medicamente ca prim curs. Aceste medicamente pot fi diuretice pentru reducerea volumului sanguin, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ECA) și agenți care reduc rezistența vasculară periferică (de exemplu, blocante ale canalelor de calciu, vasodilatatoare și depresive ale sistemului nervos simpatic). Clasele de medicamente antihipertensive discutate în această secțiune includ inhibitori ai ECA, depresori ai sistemului nervos simpatic și vasodilatatoare care acționează asupra mușchilor netezi. Blocantele canalelor de calciu și alte vasodilatatoare sunt incluse în discuțiile anterioare din acest capitol. Diureticele sunt discutate în capitolul 18.

Sistemul renină-angiotensină și hipertensiunea arterială

Sistemul renină-angiotensină este un sistem hormonal care joacă un rol central în controlul excreției de sodiu și al volumului lichidului corporal. Interacționează strâns cu sistemul nervos simpatic și secreția de aldosteron în reglarea tensiunii arteriale. Figura 19-13 prezintă relația dintre părțile componente ale sistemului renină-angiotensină și principalele lor efecte fiziologice.

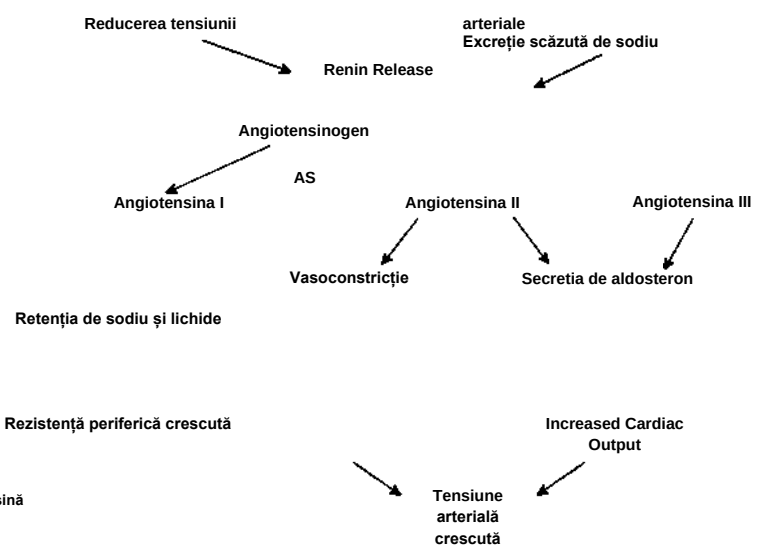


figura 19-13 ■ Sistemul renină-angiotensină /controlul tensiunii arteriale

Renin

(capătul NH_2) ASP-ARG-VAL-TYR-ILE-HIS-PRO-PHE-HIS-LEU-VAL-ILE-HIS-R (capătul COOH) (Angiotensinogen) |

AS

ASP-ARG-VAL-TYR-ILE-HIS-PRO-PHE-HIS-LEU
(Angiotensină I) |

Aminopeptidaza

ASP-ARG-VAL-TYR-ILE-HIS-PRO-PHE-HIS-LEU
j (Angiotensin II)
I
Angiotensinaze

ARG-VAL-TYR-ILE-HIS-PRO-PHE
(Angiotensină III)

PRODUSE INACTIVE

Figura 19-14 ■ Biochimia sistemului renină-angiotensină: formarea angiotensinelor din angioten sinogen.

Relația dintre sistemul renină-angiotensină și tensiunea arterială la om este cunoscută încă de înainte de începutul secolului al XX-lea. Tigerstedt și Bergman [47] au demonstrat în 1898 că, atunci când este injectat într-o gazdă, extractul de rinichi produce un răspuns vasopresor puternic. Substanța a fost numită *renină.* Mulți ani mai târziu, s-a demonstrat că această substanță necesită un cofactor pentru a produce vasoconstricție . [4] * În cele din urmă, în 1939. a fost izolată această substanță hipertensivă, identificată ca decapeptidă. iar mai târziu numită *angiotensină* . Acest cofactor a existat ca un precursor inactiv, angiotensinogen. Studiile ulterioare au arătat că angiotensina a existat în două forme, decapeptida biologic inactivă angiotensin I și oclapeptida activă angiotensină II. [4, 1]

Precursorul angiotensinei, angiotensinogenul. este o glicoproteină cu greutate moleculară (MW) 58.000 până la 61.000, sintetizată în principal în ficat și adusă în sistemul circulator. Renina, o aspartil protează (MW 35.000 până la 40.000), a cărei sursă primară este rinichiul, scindează legătura Lcu-Val de la capătul acidului aspartic al moleculei de polipeptidă angiotensinogen pentru a elibera decapeptida angiotensină I (Fig. 19-14). Conversia biochimică continuă cu scindarea unui dipeptid (His-Leu) de la terminalul carboxil al angiotensinei I de către ACE pentru a forma octapeptida angiotensină II. un vasoconstrictor puternic. Angiotensina III se formează prin îndepărtarea reziduului de aspartat N-terminal al angiotensinei II, o reacție catalizată de glutamil aminopeptidază. Spre - deosebire de angiotensina II. angiotensina III are un efect reglator mai puțin puternic, dar semnificativ asupra excreției de sodiu de către tubii renali.

Acțiunea de reglare a sistemului renină-angiotensină în controlul echilibrului de sodiu și potasiu și a tensiunii arteriale este modificată de vasodilatatoare numite *kinine. Enzimele* proteolitice care circulă în plasmă formează kinine. Kerina Kalli este activată în plasmă de influențe nocive asupra cărora acționează
o kinin, callidin. care este transformată în bradikinină de către enzimele tisulare. Bradikinina îmbunătățește eliberarea de prostaglandine PCE; și PGL în anumite țesuturi pentru a produce un efect vusodilator (Fig. 19-15). Bradikinina este transformată în produse inactive de către ACE și alte carboxipeptidaze. Deși ACE determină activarea angiotensinei și inactivarea cl bradikininei, acțiuni care par a fi opuse, echilibrul sistemului pare să favorizeze vasoconstricția.

ACE este o enzimă legată de membrană, ancorată la membrana celulară printr-un singur domeniu transmembranar situat în apropierea extremității carboxi-terminale. Enzima este o glicoproteină care conține zinc cu un PM de aproximativ 130.000. Ito. peptidildipeptid hidrolaza nespecifică, larg distribuită în țesuturile mamiferelor, care scindează dipeptidele de la capătul tecaboxy al unui număr de peptide endogene. Cerința structurală minimă pentru legarea și determinarea unui substrat de către ACE este ca acesta să fie o tripeptidă cu o grupare carboxilat liberă. O excepție generală este aceea că acest CIVJE nu scindează peptidele cu un penultimul reziduu prolil. Aceasta reprezintă stabilitatea biologică a angiotensinei II. Punctele de legare importante la locul activ al ACE este un situs cationic pentru a atrage un ion carboxilat și un ion de zinc thr pot polariza o grupare carbonil a unei funcții amidice pentru a o face mai susceptibilă la hidroliză. În site-ul activ, acolo.' un atac nucleofil al amidei carbonil de către yartnij

Rallikreină
Calladio ----------► Bradykinin --------► Prostaglandin Rales?
1“ !
Produse inactive Vasodilatator

Figura 19-15 ■ Formarea şi acţiunea bradicininei

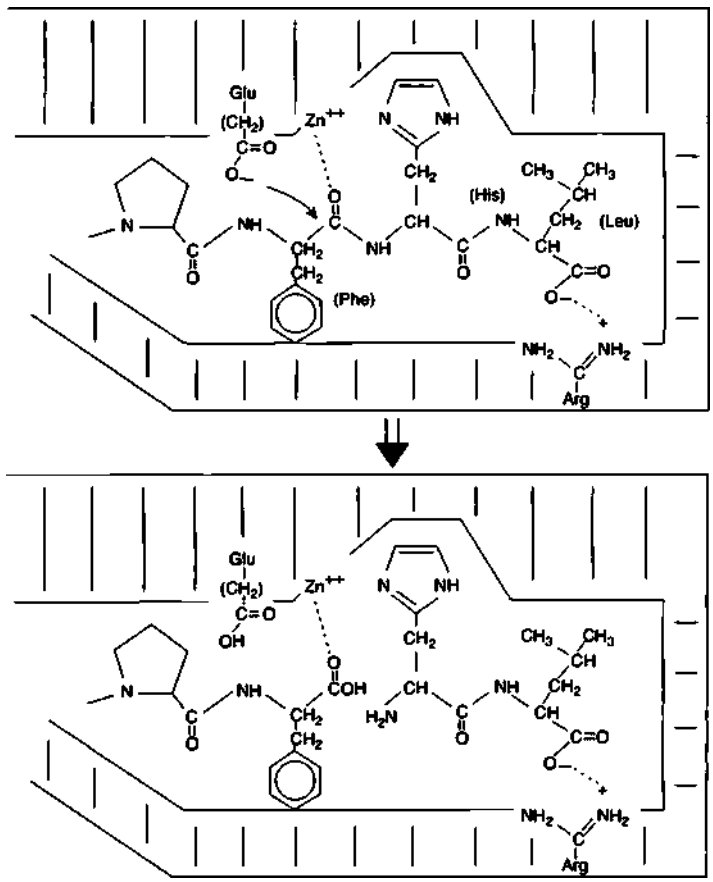


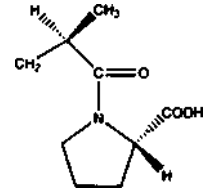
figure 19-16 ■ Model showing cleavage of the histrdine—phenylalanine residue of angiotensin I by ACE to form the octapeptide antiotensin II and the dipep- Nie residue of histidine and leucine.

grupul unui rest de acid glutamic pentru a provoca hidroliza peptidei. Figura 19-16 prezintă un model ipotetic al hidrolizei angiotensinei I de către situsul activ al ACE. Criza ACE sub mai multe forme. ACE somatic care reglează tensiunea arterială, găsită în majoritatea ţesuturilor, diferă de izoenzima ACE găsită în testicul. ACE somatic. spre deosebire de ACE lesticular. conţine două domenii de legare. Principalul loc activ de hidroliză este domeniul situat în jumătatea C-lerminală a ACE somatic. [5']

INHIBITORI A SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSINĂ

Captopril. **Captopril. l-|(2S)-3-mercapto-2-metil-l-oxopropionil|prolină (Capoten), blochează conversia angiotensinei I în angiotensină II prin inhibarea enzimei convocatoare. Dezvoltarea raţională a captoprilului ca inhibitor al ECA sa bazat pe ipoteza că ECA şi carhoxipeptidaza A au funcţionat prin mecanisme similare. Sa observat că acidul </-2-benzilsuccinic [5*1] a fost un inhibitor puternic al carboxipeptidei.se A dar nu ACE. Prin utilizarea acestei molecule mici ca prototip, captopril a fost proiectat cu o grupare carboxil pe o prolină şi a fost introdusă o grupare tiol pentru a spori legarea la ionul de zinc al ACE. Imponantul**

punctele de legare la locul activ al ACE sunt considerate a fi un reziduu de arginină, care oferă un situs cationic care atrage un ion carboxilat. şi un ion de zinc. care poate polariza o grupare carbonil a unei funcţii amidice pentru a o face mai susceptibilă la hidroliză. Pungi hidrofobe se află între aceste grupări în situsul activ, aşa cum este o grupare funcţională care formează o legătură de hidrogen cu o amidă carbonil. Figura 19-17 arată legarea ipotetică a captoprilului în situsul activ al ACE.



Captopril (Capoten)

Lisinopril. **Lisinopril. l-|W2- [Sl-carboxi-3-fenilpropil|-L-lisil|-L-prolină dihidrat (Prinivil. Zestril). este o minciuna-**

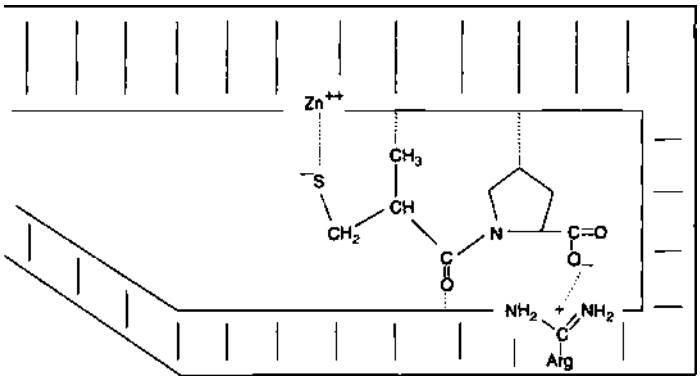
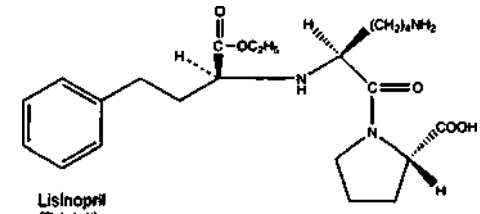


Figure 19-17 ■ Accommodation of captopril to the active site of ACE.

derivat sinus al enalaprilatului. metabolitul activ al enala pril. La fel ca toți inhibitorii ECA, este un inhibitor activ al enzimei direcționat la situs, ionul de zinc fiind utilizat într-o interacțiune de legare eficientă la un raport stoichiometric de I: I. Efectele farmacologice ale lisinoprilului sunt similare cu cele ale captopril și enalapril.

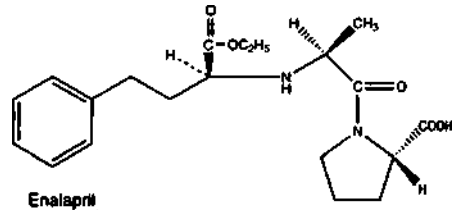


Lisinopril
(Prinivil)
(Zestril)

PRODUGURI INHIBITORI DE ACE

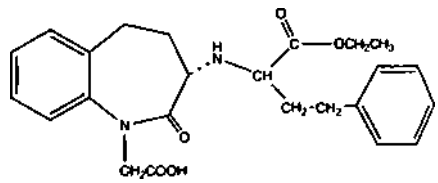
Mulți inhibitori ECA noi au devenit disponibili pentru tratarea hipertensiunii arteriale în urma eficacității clinice a enalaprilului. Enalapril este un inhibitor al ECA care nu conține lihiol, lipsit de efectele secundare ale erupției cutanate și ale pierderii simțului gustului caracteristice compusului care conține tiol capto pril. Cu excepția fosforului care conține fosfor nopril. acești agenți antihipertensivi au un fragment de ester etilic al acidului 2-(S)-amino-fenilbutiric care diferă numai în substituenții grupării amino. Au proprietatea comună de a acționa ca promedicamente, fiind transformate în inhibitorul activ al enzimei în urma absorbției și metabolizării de către enzimele hepatice și intestinale. Aceste medicamente (Fig. 19-18), ca medicamentul prototip captopril, sunt utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare până la moderate, fie singure, fie în asociere cu diuretice sau blocante ale canalelor de calciu. Tabelul 19-5 compară unele dintre proprietățile lor.

Maleat de enalapril. Maleat de enalapril. L-|N|(S)-l-carboxi-3-fenilpropil]-L-alanil]-t.-prolină l'-etil ester ma leat (Vasotec), este un inhibitor al ECA cu acțiune prelungită. Necesită activarea prin hidroliza esterului său etilic pentru a forma enalaprilatul diacid. Enalapril este lipsit de efectele secundare ale erupțiilor cutanate și pierderea gustului observată cu captopril. Aceste reacții adverse sunt similare cu cele ale medicamentului penicilă care conține mercapto . Absența grupului tiol din maleatul de enalapril îl poate elibera de aceste reacții adverse. Timpul de înjumătățire este de 2 ore.



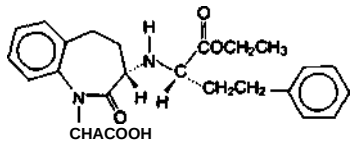
Enalapril
(Vasotec)

Clorhidrat de benazepril. Clorhidrat de benazepril. (3S)-3-|[(I.Sj-l-carbetoxi-3-fenilpropil]amino|-2,3,45 tetrahidro-2-oxo-lW-l-bcnzazepină-l-acetic clorhidrat de 3-ctil ester (Lotensin), este metabolizat rapid la ihr diacid activ cu benazapriiat, nu a fost găsit prodrugenic. chiar dacă aceste medicamente CKM placenta.



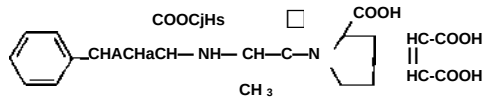
Benazepnl (Lotensin)

Clorhidrat de quinapril. Clorhidratul de quinapril (S)-[(Sj-N-|(S)2l -carboxi3-fenilpropyl jalanyl]-123,4 esterul etilic al acidului tetrahidro-3-izochinolincarboxilic (Acuretic), formează diacidul chinaprilat mdc.

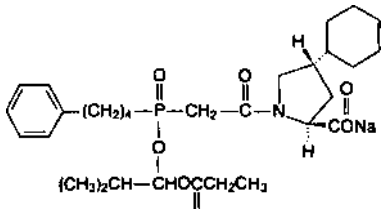


• HCl

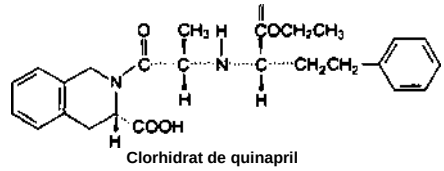
Clorhidrat de benzapril



Maleat de enalapril

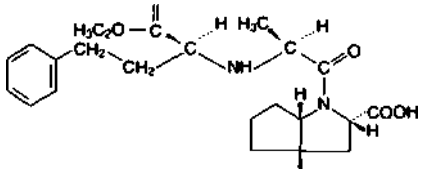


Fosinopril de sodiu



HCl

Clorhidrat de quinapril

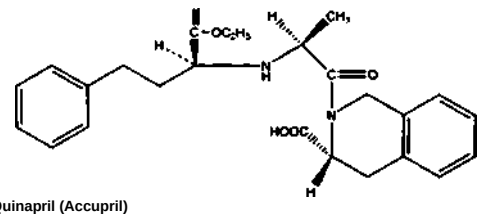


Ramipril

Figura 19-18 ■ **Promedicamente inhibitori ai ECA.**

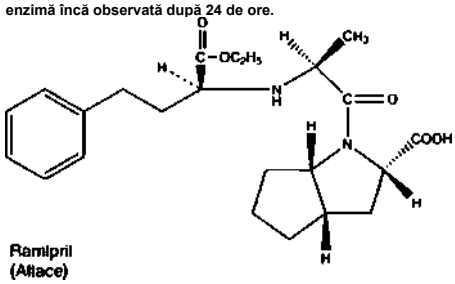
TABELUL Promedicamente inhibitori ai ECA

Promedicament	metaboliților	Metabolit Proteină (%)	Metabolit Plasmă t_{ra} (ore)	Mod de Excreție
Benazepril	Bcnazeprilat	95	I(MI	Renal
	Enulaprihl	50-60	11,0	Renal
Enalapril feinvpfil	Fosinoprilm	97	11,5	Reiial/fccal
Quinapril Ramipril	Quinapriltit	97	3,0	Renală/fecală
	Ramiprilnt	56	13-17	RenaVfccal



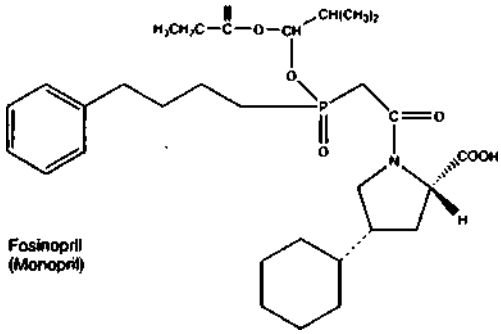
Quinapril (Accupril)

Ramipril. Ramipril. *(2S,* 3aS. 6a5)-l-((S)-/V-|(5)-l-car-
txrxy - 3 - phony Ipropy I] alanil | octahidrociclopental Z>| Ester I-etil al acidului pir-n>le-2-carboxilic (Altacc). este hidrolizat la ramiprilat. Forma sa activă de diacid. Mai repede decât enalaprilul este hidrolizat la forma sa activă de diacid. Concentrațiile serice maxime dintr-o singură doză orală sunt atinse între 1,5 și 3,0 ore. Ramiprilatul format suprimă complet activitatea ECA timp de până la 12 ore, cu inhibarea cu 80% a enzimă încă observată după 24 de ore.



Ramipril
(Altace)

Fosinopril de sodiu. Fosinopril de sodiu, (4S)-4-ciclo-hexil-1-| ||(RS>-1 - hidroxi-2-mctylpropoxi |(4-fenil-butidfosfinilacetil|-t.-prolină sare de sodiu (Monopril). Este un inhibitor al ECA care conține fosfor. Este inactiv, dar servește ca un promedicament, fiind complet hidrolizat de către enzimele intestinale și hepatice active în dirilatazima activă).

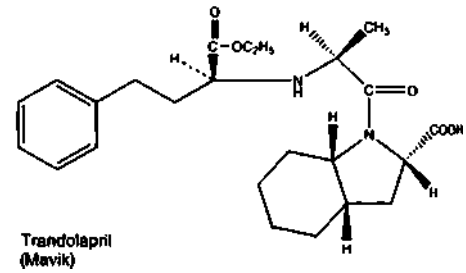


Fosinopril
(Monopril)

Trandolapril. Trandolaprilul, acidul l-|2-(l-etoxicarbonil-3-fenilpropilamino)propioni!]octahidroindol-2-carboxilic (Mavik), este un inhibitor ACE care conține indol care este înrudit structural cu majoritatea agenților discutați mai sus. Enalaprilul este foarte asemănător cu trandolaprilul. cu diferența primară aparând în sistemele heterociclice. The

pirolidina enalaprilului a fost înlocuită cu un sistem octahidroindol. La fel ca cnalaprilatul. trandolaprilul trebuie hidrolizat la tranolaprilat. care este specia bioactivă

cies.



Trandolapril
(Mavik)

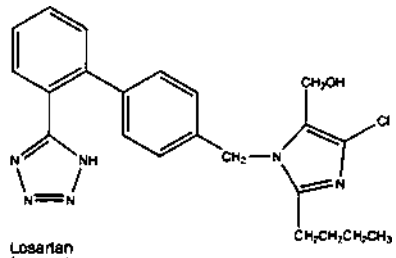
ANTAGONISTI ANGIOTENSINEI

Administrarea unui antagonist competitiv poate inhiba angiotensina II pentru a produce un efect vasodilatator. Deoarece substratul acestui receptor este un octapeptidic. mare parte din „ml anterioare a fost realizată prin utilizarea diferitelor sisteme de peptide. Un astfel de agent, saratasin, este o octapeptidă care diferă de angioten sin prin doi aminoacizi. Utilizarea acestui agent a fost limitată deoarece avea unele proprietăți agoniste parțiale. Cu toate acestea, ea a servit ca un lider în dezvoltarea altor agenți care sunt utili în antagonizarea receptorului de angiotensină II. Plumbul semnificativ în dezvoltarea acestei clase a venit dintr-o serie de derivați ai acidului imidazol-5-actic care atenuează! răspunsul presor la angiotensina II la animalele de testat. Modelarea moleculară a arătat că acidul imidazolc-5-acctic ar putea fi exploatat pentru a imita mai îndeaproape farmacoforul unei giotensinei II. Primul agent de succes dezvoltat ! prin această metodă este losartanul. Ulterior, alți patru agenți au fost introduși pe piața din SUA. Aceștia tind să fie - derivați de bifenil metil care posedă anumite părți acide. care poate interacționa cu diferite poziții pe receptor, la fel ca substratul, angiotensina II. De la sfârşitul 19%. această clasă specială a primit o mare atenție la începutul anilor 1990. receptorul pentru angiotensina 11 s-a dovedit a exista ca patru izoenzime. AT|, AT,, ATj. și AT* unitatea AT| fiind responsabil pentru contracția mușchilor netezi, mecanismele presore simpatice și eliberarea de aldosteron.

BLOCANTE ANGIOTENSINEI II

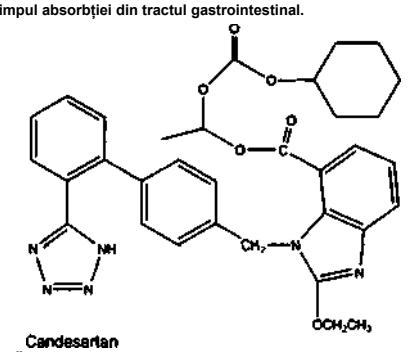
Losartan. Losartan. 2-butil-4-clor-l-|p-(<>-1H-W-raz.ol-5-il-fenil)benzilimidazol-5-mcthanol monops-sare de tasiu (Cozarr). a fost primul imidazol nepeptidic t? el a introdus ca antagotiM activ oral al angiotensinei II cu specificitate mare pentru AT,. Când este administrat pacientului, suferă un metabolism extins de primă trecere, 5-mcthanolul fiind oxidat la un acid carboxilic. Acest metabolism este mediat de izoenzimele CYP 2C9 și 3A4. Metabolitul 5-metanol este de aproximativ 15 ori mai mare decât compusul hidroxil de bază. Deoarece compusul hidroxil părinte are afinitate pentru AT| receptor, strict vorbind, nu este un promedicament.

Candesartan. Candcsartan. (+)-l-[[(cyelohexilov, carbonil|-oxi|etil 2-etoxi-1-||2'-(IW-tetrazol-5-yJlli 1'-bifenil |-4-il]metil]-1 //-benzi midazolc-7-earboul



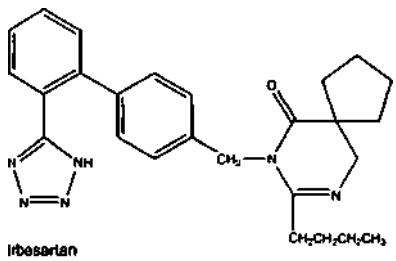
Losartan
(Cozaar)

ate (Atacand). ca losartanul. posedă sistemul tetrazoic acid, care cel mai probabil joacă un rol în legarea de receptorul angiotensinei II, în mod similar cu grupările aeidie ale unei giotensinei II. De asemenea, sistemul imidazol a fost înlocuit cu un benzimidazol care posedă un ester în poziţia 7. Acest ester trebuie hidrolizat la acidul liber. Din fericire, această conversie are loc destul de uşor din cauza carbonatului din lanţul lateral ester. Acest lucru facilitează atât de mult hidroliza esterului încât conversia în acid liber are loc în timpul absorbției din tractul gastrointestinal.



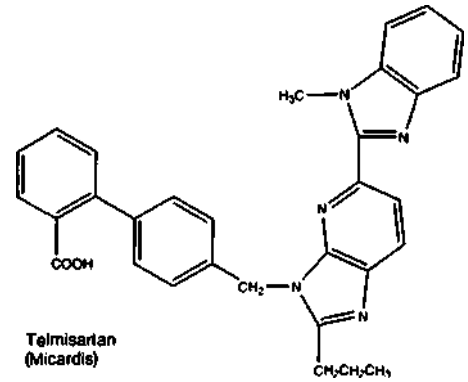
Candesartan
(Atacand)

bbesartan. Irbesartan, 2-butil-3-[[2'-(IW-ietrazol-5-jltll.l'-bifenil |-4-il (metil [1,3-diazaspiro| 4,4 (non-1 - a+ooe (Avapro).) ca losartanul. posedă rolul acidului tetrazol, care este cel mai probabil similar cu sistemul acidului 1 gioten. în legarea la receptorul angiotensinei 11, sistemul bifenil care servește la separarea tetrazolului de azotul alifatic este încă prezentă activare cum o face candesartanul.



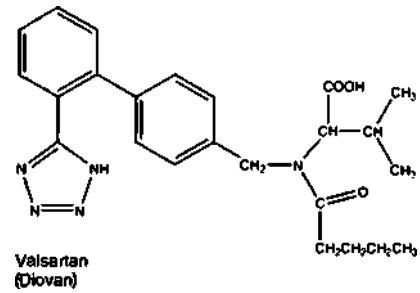
Irbesartan
(Avapro)

Telmisartan. Telmisartan. Acidul 4'-[(l.4'-dimetil-2'-propil|2.6'-bi-1 H-bcnzimidazol |-1 '-il (metil |-| l. I '-bifenil]-2-carboxilic (Micardis).) nu pare să aibă nicio relaţie structurală cu această clasă, dar există de fapt o mare diferenţă în cea mai mare parte a agenţilor chimici, în primul rând cu arhitectura şi arhitectura semnificativă. Este înlocuirea sistemului de tetrazol acid cu un acid boxilic simplu. A doua diferenţă este lipsa de azot de imidazol care contribuie la legarea receptorului ca o bază purinică din ADN se poate lega de hidrogen cu receptorul angiotensinei 11.



Telmisartan
(Micardis)

Valsartan. Valsartan. A/-(l-oxopeniil)-A/-||2'-(IW-tei-razol-5-il)[I. I '-bifcnil]-4-il (metil [-i.-valină (Diovan). asemenea losartanului. posedă sistemul tetrazol acid, care joacă cel mai probabil un rol asemănător cu cel al grupării angiotensină acidă şi acidulată1 în grupări de bingiotensin1). 11. În plus, sistemul bifenil care servește la separarea tetrazolului de azotul alifatic este încă prezent în porțiunea de valină care servește și la legarea receptorului de angiotensină II.



Valsartan
(Diovan)

INHIBITORI DE SISTEM ADRENERGIC

Medicamentele care reduc tensiunea arterială prin scăderea activității sistemului nervos simpatic au fost utilizate ca agenți eficienți în tratamentul hipertensiunii arteriale. Acest lucru poate fi realizat în mai multe moduri: *(a)* epuizarea rezervelor de neurotransmițători, *(b)* reducerea numărului de impulsuri traversate.

se agață de nervii simpatici, *(c)* antagonizează acțiunile neurotransmițătorului asupra celulelor efectoare și *(d)* inhibă eliberarea neurotransmițătorului.

AGENȚI CARE SUPĂRĂ MAGAZINE DE NEUROTRANSMITĂTOARE

Remedii populare preparate din specii de *Rauwolfia.* un gen de plante aparținând familiei Apocynaceae, au fost raportate încă din 1563. Rădăcina speciei *R. serpentina* a fost folosită de secole ca antidot împotriva înțepăturilor și mușcăturilor de insecte, pentru a reduce febra, ca stimulent al contracțiilor uterine , pentru insomnie și în special pentru tratarea stării de sănătate. Utilizarea LUI în hipertensiune arterială a fost înregistrată în literatura indiană în 1918. dar abia în 1949 au avut proprietăți hipotensive ale *Rauwolfia* spp. apar în literatura occidentală. [52] Preparatele *Rauwolfia* au fost introduse în psihiatrie pentru tratamentul schizofreniei la începutul anilor 1950. ca urmare a confirmării rapoartelor de remedii populare cu privire la utilizarea lor la pacienții cu tulburări de sănătate. Până la sfârșitul anilor 1960. totuși, medicamentul a fost înlocuit cu agenți neurotropi eficienți inorc. Reserpina și preparatele sale rămân utile în controlul hipertensiunii esențiale ușoare.

Efectele rezerpinei nu se corelează bine cu nivelurile tisulare ale medicamentului. Efectele farmacologice ale rezerpinei erau încă prezente la animale când nu mai putea fi detectată în creier." Reserpina epuizează catecolaminele și serotonina din neuronii centrali și periferici prin - interferarea cu absorbția acestor amine din citosol în vezicule și granule [54], [55.] Prin urmare, norepi- nefrina nu poate fi stocată intrancuronal în neuronii adrenergici și a olecitofirinei monoaminoxidaza (Fig. 19-19) Legarea rezerpinei de membrana veziculei de stocare este fermă și, în consecință, granulele de stocare sunt distruse, reducând capacitatea nervului de a concentra și de a stoca norepinefrină, deoarece reserpina acționează atât asupra neuronilor adrenergici centrali, cât și periferici , din cauza acestor neurotransmisii pot rezulta ambele efecte antihiper .

Investigațiile chimice ale componentelor active ale *R. serpentina* rooLs au produs câțiva alcaloizi (de exemplu, linia ajma, ajmalicina, ajmalinina, serpentina și serpentinina).

Reserpina, care este componentul activ major *al Rauwol fia,* [51] ' a fost izolat în 1952 și este o bază mult mai slabă decât alcaloizii tocmai menționați. Alcaloizii reserpinoizi sunt baze yo-himbinc-likc care au o grupare funcțională suplimentară pe C-l8. Doar trei alcaloizi naturali posedă activitate asemănătoare reserpinei suficient de puternică pentru a fi utilizate în tratarea hipertensiunii arteriale: reserpină, deserpidină și rescinamină.

Reserpina este absorbită rapid după administrarea orală. Țesutul adipos acumuleaza reserpina lent, cu un nivel maxim atins intre 4 si 6 ore. După 24 de ore, se găsesc cantități mici de rezerpină în ficat și grăsime. dar nu se găsește niciuna în creier sau în alte țesuturi. Rezerpina este metabolizată de ficat și intestin în metil rezerpat și acid 3.4.5-trimctoxibenzoic.

Pudră de Rauwolfia Serpentina, USP. Rauwolfia (Raudixin. Rauserpal. Rauval) este rădăcina întreagă sub formă de pulbere a *R. serpentina* (Benth). Este o pudră de culoare cafeniu deschis până la maro deschis, puțin solubilă în alcool și puțin solubilă în apă. Conține alcaloizi totali, dintre care pinul rezer reprezintă aproximativ 50% din activitatea totală. Pe cale orală, o doză de 200 până la 300 mg este aproximativ echivalentă cu 500 *m* de rezerpină. Este utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare sau moderate sau în combinație cu alte agcnL hipotensive în hipertensiunea severă.

Rezerpină, USP. Reserpina (Serpasil. Rescrpoid. Ran Sed. Sandri I) este un alcaloid cristalin alb până la galben deschis, practic insolubil în apă, obținut din diverse specii: de *Rauwolfia.* În comun cu alți compuși cu nucleu u indol, este susceptibil la descompunere prin lumină și oxidare, mai ales atunci când este în soluție. În stare uscată, decolorarea apare rapid atunci când reserpina este expusă la lumină, dar pierderea potenței este de obicei mică. În soluție, reserpina se poate descompune fără col sau char® semnificativ atunci când este expusă la lumină, în special în recipiente din sticlă transparentă, astfel încât schimbarea culorii nu poate fi utilizată ca indice al cantității de descompunere.

Reserpina este eficientă pe cale orală și parenterală pentru (raciul - hipertensiunii. După o doză unică intravenoasă, debutul acțiunii antihipertensive începe de obicei în aproximativ o oră. După injectarea intramusculară, efectul maxim apare în aproximativ 4 ore și durează aproximativ 10 ore. Când este administrată pe cale orală, efectul maxim apare cu::::::::::::::::: maxim după doze:::::::::::::::::::::::::::::prispână la două săptămâni. utilizat în combinație cu alte medicamente hipotensive [1] în tratamentul hipertensiunii arteriale severe, doza zilnică variază de la 100 la 250 *pg.*

Guanetidină și compuși înrudiți. Guanctli' Dine a fost clasificat în mod tradițional ca un agent de biodificare adrenergic, deoarece poate preveni eliberarea de norepinefrină din neuronii postganglionari ca răspuns la stimularea adrenerck. Guanetidina și alți compuși discutați în această secțiune au alte acțiuni asupra mrab lismului de catecolamine și pot provoca epuizarea semnificativă a acestor amine în neuronii adrenergici. Ele nu interferează cu eliberarea de epinefrină din medula suprarenală.

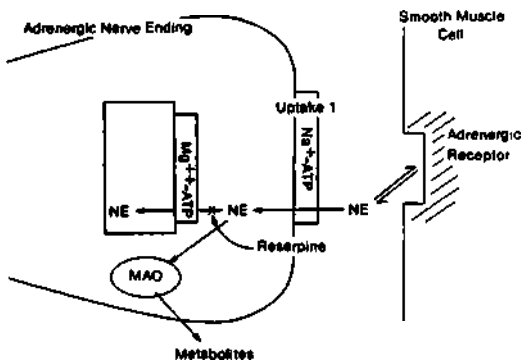
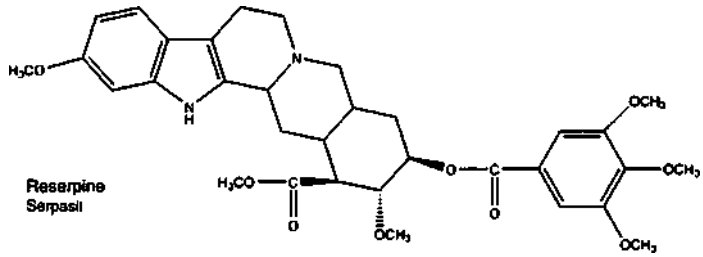
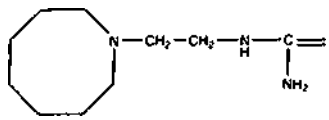


Figure 19-19 ■ Action of reserpine at adrenergic nerve ending.





Guanetidină (Ismelin)

Monosulfat de guanetidină, USP. **Mono- ■ulfatul de guanetidină, |2-(hexahidro-l (2W)-azocinil)etil|guanidină sul fite Ilsmelin sulfat) este un material cristalin alb, care este solubil în apă. A fost unul dintr-o serie de capturi de guanidină pregătite în căutarea unui puternic antitripanoso- TJ! agenţi. Este o absență a efectelor SNC, cum ar fi depresia, deoarece medicamentul este extrem de polar și nu traversează cu ușurință bariera hemato-encefalică. Guanetidină monosul in produce o scădere treptată și prelungită a tensiunii arteriale. De obicei. Sunt necesare 2 până la 7 zile de terapie înainte de atingerea vârfului tfal și, de obicei, acest efect de vârf se menține timp de 3 sau 4 zile. Apoi, dacă medicamentul este întrerupt, fisura sanguină revine la nivelurile de dinaintea tratamentului pe o perioadă de la 1 la 1 săptămâni. Datorită acestui debut lent și acțiune prelungită l, este necesară doar o singură doză zilnică.**

Monosulfatul de guanetidină este metabolizat de către enzimele microzomale în 2-(6-carboxihexilamino)etilguanidină și .unetidină/V-oxid (Fig. 19-20). Ambii metaboliți au proprietăți antihipertensive slabe. Guanetidină mono-

sulfatul este preluat de pompa de amine situată pe membrana neuronală și reținut în nerv, deplasând norepi- nefrina din locurile sale de stocare în granulele neuronale. Noradrenalina deplasată este metabolizată la acid homovanilic de monoaminoxidaza mitocondrială, epuizând terminația nervoasă a neurotransmițătorului. Utilitatea monosulfatului de gua netidină constă, de asemenea, în faptul că, odată ce este preluat de nerv, produce o blocare simpatică prin inhibarea eliberării de nonepinefrină care ar avea loc în răspunsul membranei neuronale la stimularea [28] de către potențialul de acțiune nervos. Monosulfatul de guanetidină stocat în granule este eliberat de potențialul de acțiune nervoasă, dar are activitate intrinsecă foarte scăzută pentru receptorii adrenergici de pe membrana postjoncțională. Dozele moderate pentru o perioadă prelungită sau dozele mari pot produce reacții adverse nedorite prin blocarea neuromusculară și blocarea conducerii nervului adrenergic.

Sulfat de Guanadrel. **Sulfat de Guanadrel. sulfat de (1,4-dioxaspir-o|4,5|dec-2-ilmetil)guanadină (Hylorel). este similar cu monosulfatul de guanetidină în modul în care reduce tensiunea arterială crescută. Acționează ca un agent de blocare adrenergică postganglionar prin deplasarea norepinefrinei în granulele de stocare a neuronilor adrenergici, prevenind astfel eliberarea - neurotransmițătorului endogen la stimularea nervoasă . Sulfatul de guanadrel are un timp de înjumătățire mult mai scurt (10 ore) decât monosulfatul de guanetidină. al cărui timp de înjumătățire se măsoară în zile. În abordarea treptată a hipertensiunii arteriale . Sulfatul de guanadrel este de obicei un agent de etapa 2.**

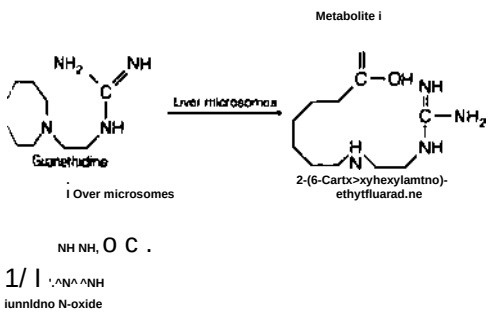
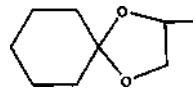


figure 19-20 ■ Metabolism of guanethidine monosulfate.



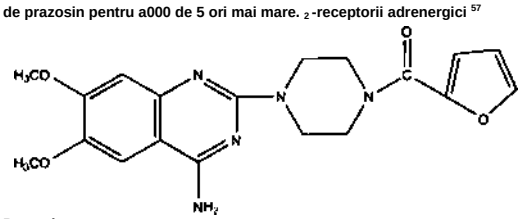
Guanadrel (Hylorel)

SELECTIVE «-ADRENERGIC ANTAGONISTS

The principal clinical use of «-adrenergic antagonists is in the treatment of catecholamine-dependent hypertension. Classic drugs such as phentolamine and phenoxybenzamine are nonspecific blocking agents of both a, and os receptors on the presynaptic membrane of the adrenergic neuron. Specific antagonists of «i receptors are effective antihypertensive agents by blocking the vasocontricting effect on smooth muscle and not interfering with the activation of «2 receptors

asupra neuronului adrenergic, care atunci când este activat inhibă - eliberarea ulterioară de norepinefrină.

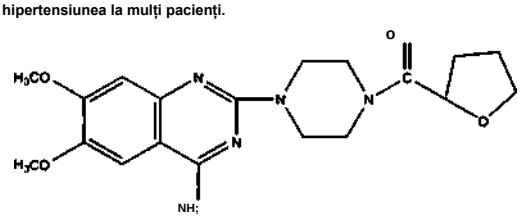
Clorhidrat de prazosin. Efectele antihipertensive ale clorhidratului de prazosin. l-(4-amino-6,7-dimetoxi-2- chinazolinil >-4-(2-furoy! Ipipcrazine ntonoclorhidrat (Minipress). se datorează vasodilatației periferice ca urmare a blocării receptorilor adrenergici. În studiile de legare a ligandului, clorhidratul de prazosin are o capacitate de 5 ori mai mare decât clorhidratul de prazosin pentru a000 de 5 ori mai mare. $_2$-receptorii adrenergici [57]



Prazosin
(Minipress)

Clorhidratul de prazosin este absorbit cu ușurință, iar concentrațiile plasmatice ating un vârf la aproximativ 3 ore după administrare . Timpul de înjumătățire plasmatică este între 2 și 3 ore. Clorhidratul de prazosin se leagă foarte mult de proteinele plasmatice: cu toate acestea, nu provoacă reacții adverse cu medicamente care ar putea fi îndepărtate de la locurile lor de legare a proteinelor (de exemplu, glicoside cardiace). Poate provoca hipertensiune ortostatică severă din cauza acțiunii sale de blocare adrenergică, care previne constricția venoasă reflexă care este activată atunci când o persoană se ridică din poziție culcat.

Clorhidrat de terazosin. Clorhidrat de terazosin. l - (4-ami no-6,7-dimelhoxi-2-chinazolinil)-4-(tetrahidro-2-fu roil (ntonoclorhidrat de piperazină (Hytrin)) este un congener structural al clorhidratului de prazosin. Posedă proprietăți selective similare de inhibare specifică a receptorilor cn-adrenergici. Medicamentul este mai puternic decât tedrochlorid.hidrosin . clorhidratul are un timp de înjumătățire de aproximativ 12 ore, care este mult mai lung decât cel de prazosin. Aceasta se pretează la o doză zilnică pentru a controla hipertensiunea la mulți pacienți.



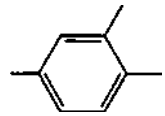
Terazosin (Hytrin)

Doxazosin. Doxazosin, l-(4-amino-6,7-dimctoxi-2 chinazolinil)-4-(1,4-bcnzodioxan-2-ilcarbonil (piperazina (Cardura), este un compus chinazolin care inhibă selectiv subtipul *a,* al receptorilor a-adrenergici. Acest agent este foarte util în managementul hipertensiunii arteriale asociate cu hipertensiunea arterială).

MEDICAMENTE ADRENERGICE CU ACȚIUNE CENTRALĂ

Utilizarea agenților care afectează direct componenta periferică a sistemului nervos simpatic reprezintă o abordare importantă în tratamentul hipertensiunii arteriale. O a doua abordare pentru modificarea influenței simpatice asupra sistemului cardio-vascular este prin inhibarea sau reducerea controlului SNC al tensiunii arteriale. Mai multe medicamente* utilizate pe scară largă acționează prin stimularea receptorilor m, care în SNC reduc! fluxul simpatic către sistemul cardiovascular și produce un efect hipotensiv. '

Clorhidrat de metildopat, USP. Clorhidrat de metildopa . Clorhidratul de ester etilic de L-3-(3,4-dihidn>xifenil)-2-metilalanină (clorhidrat de ester Aldomet), *o* metildopa, scade tensiunea arterială prin inhibarea fluxului de impulsuri vasoconstrictoare simpatice din creier. inhibitor de decarboxilază sau un transmițător fals.



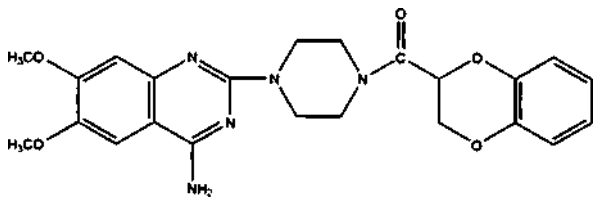
Metildopa
(Aldomet)

Ipoteza actuală privind armitatea hipotensivă a metildopei implică SNC ca loc de acțiune. [5] Metildopa, la conversia în a-metilnorepinefrincă. li pe un receptori $_2$ -adrenergici pentru a inhiba eliberarea de norepi nefrină. rezultând scăderea fluxului simpatic Inc SNC și activarea fluxului parasimpatic.

Metildopa este utilizată ca agent de etapa 2 și este recomandată.": pentru pacienții cu hipertensiune arterială care nu răspund, numai la terapia diuretică. Metildopa, potrivită pentru uz oral. este un zwitterion și nu este suficient de solubil pentru utilizare parenterală. Problema a fost rezolvată prin realizarea esterului, lăsând th. fără amine pentru a forma pânza clorhidrat solubilă în apă. l este furnizat ca ;> soluție stabilă, tamponată, protejată cu antioxidanți și agenți chelatori.

Clonidină clorhidrat. Clonidinc clorhidrat, 2-|(2,6-diclorofcnil)imino]imidazolidină monoclorhidrat (Catapres), a fost primul antihipertensiv cunoscut care acționează asupra SNC. A fost sintetizat în 1962 ca un derivat al cunoscutelor medicamente a-simpatomimctice nafazolina și tola zolina. potențiali vasoconstrictori nazale, dar în schimb s-a dovedit a fi eficient în tratamentul hipertensiunii ușoare până la severe .

Clorhidratul de clonidină acționează atât prin mecanisme periferice, cât și centrale din organism pentru a afecta tensiunea arterială. Stimulează - receptorii adrenergici periferici pentru a produce vasoconstricție . rezultând o perioadă scurtă de hipertensiune arterială. Clonidinc clorhidrat acționează central pentru a inhiba tonusul simpatic și a provoca hipotensiune arterială cu o durată mult mai mare decât efectul hipertensiv inițial. Administrarea clorhidratului de clonidincă produce astfel o modificare bifazică a tensiunii arteriale, începând cu un scurt efect hipertensiv și urmată de un efect hipotensiv care persistă aproximativ 4 ore. Acest răspuns bifazic este

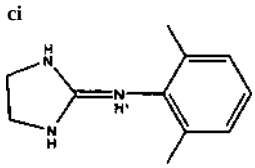


Doxazosin
(Cardura)

modificat numai de doză: dozele mai mari produc un efect hipertensiv mai mare și întârzie apariția proprietăților hipotensive ale medicamentului. Clonidinc clorhidrat acționează asupra adrenoreceptorilor localizați în - creierul posterior pentru a produce acțiunea sa hipotensivă. Clonidinc clorhidrat acționează, de asemenea, central pentru a provoca bradicardie și pentru a reduce nivelurile plasmatice de renina. Sensibilizarea căilor baroreceptoare din SNC pare să fie responsabilă pentru bradicardia - transmisă prin nervul vag. Cu toate acestea, mecanismul central care duce la scăderea reninei plasmatice nu este cunoscut. Proprietățile hipotensive ale clonidincului la animale pot fi blocate prin aplicarea agenților de blocare a-adrenergici direct la creier. [59]

Clorhidratul de clonidină are avantaje față de medicamentele antihipertensive, cum ar fi monosulfatul de guanetidină și clorhidratul de prazosin, prin aceea că rareori produce efecte secundare ortostatice hipoirnsive. Cu toate acestea, are unele proprietăți sedative care sunt nedorite: poate provoca, de asemenea, constipație și uscăciune a gurii.

Clonidina clorhidrat este distribuită în tot organismul, cele mai mari concentrații se găsesc în organele de eliminare: rinichi, intestin. si ficat. Concentrațiile în creier sunt scăzute, dar mai mari decât concentrațiile plasmatice. Concentrația mare din intestin se datorează unui ciclu entcrohepatic în care clorhidratul de clonidină este secretat în bilă în concentrații destul de mari. Timpul de înjumătățire la om este de aproximativ J ore. Clorhidratul de clonidină este metabolizat de organism pentru a forma doi metaboliți majori, />-hidroxiclunidina -și glucuronida sa. p-Hidroxiconidina nu traversează bariera hemato-encefalică și nu are efect hipotensiv la hu- nun.

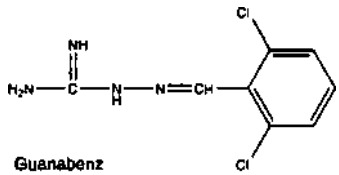


Clonidina (Catapres)

Acetat de Guanabenz. Acetat de Guanabenz. [(2,6-dicloro-

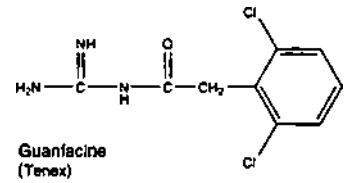
Mzilidene)amino]guanidină monoacctatc (Wytcnsin). este > agonist central ^-adrenergic care reduce eliberarea de

norepinefrina din neuron atunci când este stimulată. Efectul medicamentului are ca rezultat scăderea tonusului simpatic în inimă, rinichi și vasele de sânge periferice. Medicamentul nu produce hipotensiune ortostatică.



Guanabenz
(Wytensin)

Clorhidrat de Guanfacină. Plimbare cu hidrocloro Guanfacinc . /V-(aminoiminometil)-2,6-diclorobcnzencacetamidc (Tenex). este înrudit structural cu clonidincul clorhidrat și acetatul de guanabenz și împărtășește multe dintre proprietățile lor farmacologice. Medicamentul are o durată de acțiune mai lungă decât clorhidratul de clonidină de cither sau acetatul de guanabenz. Durează până la 24 de ore. De asemenea, este nevoie de mult mai mult timp (8 până la 12 ore) pentru ca efectul maxim să apară după administrarea medicamentului .



Guanfacine
(Tenex)

MEDICAMENTE VASODILATOARE ACȚIONARE ASUPRA MUSCULUI NED

Reducerea tonusului muscular neted arterial poate apărea prin mai multe mecanisme, cum ar fi rcductia tonusului simpatic, stimularea receptorilor /3-adrcncrgici sau chiar acțiunea directă asupra sistemului vascular, fără interferențe din partea inervației autonome. Medicamentele care acționează asupra mușchiului neted arteriolar cresc, de asemenea, activitatea reflexă simpatică, determinând o creștere a frecvenței cardiace și a debitului cardiac și stimulând eliberarea de renină, care crește retenția de sodiu și volumul plasmatic. Ca rezultat, este obișnuită administrarea concomitentă de saluretice și medicamente blocante/3-adrcnergice cu acești agenți.

Agenții antihipertensivi care produc vasodilatație a mușchiului neted pot fi împărțiți în două categorii: vasodilatatoare cu acțiune directă și cu acțiune indirectă. Vasodilatatorii cu acțiune indirectă pot fi distinși de vasodilatatorii cu acțiune directă . prin aceea că își produc efectul interferând cu stimulii vasoconstrictori și locul lor principal de acțiune nu este neapărat mușchiul neted vascular în sine. Vasodilatatoarele cu acțiune indirectă includ medicamente simpaticolitice, cum ar fi rezerpina; antagoniști a-adrenergici, cum ar fi clorhidratul de prazosin; inhibitori ai ECA; și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, cum ar fi saralysin. Vasodilatatoarele cu acțiune directă includ clorhidratul de hidralazină. nitroprusiatul de sodiu, deschizători de canale de potasiu și agenți de blocare a canalelor de calciu. [59]

Clorhidrat de hidralazină, USP. Clorhidrat de hidralazină . 1-hidraz.inoftalazină monoclorhidric (clorhidrat de apresolinc), provine din munca unui chimist care încearcă să producă o substanță chimică neobișnuită

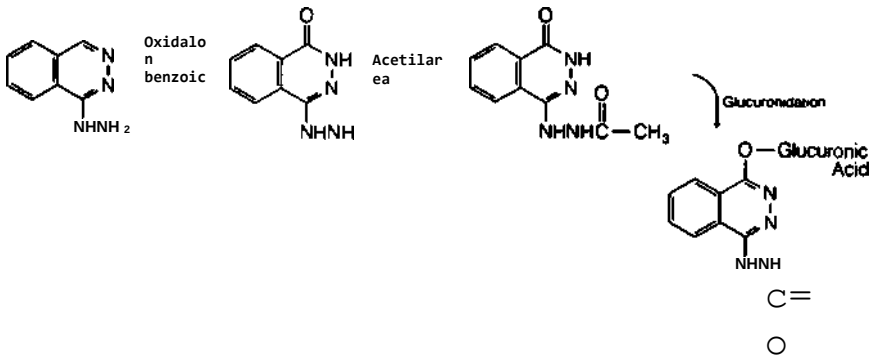


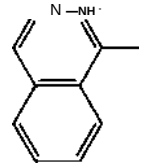
Figura 19-21 ■ Metabolismul clorhidratului de hidralazină

compuși și din observația [61] că acest compus avea proprietăți antihipertensive. Apare sub formă de cristale galbene și este solubilă în apă în proporție de aproximativ 3%. O soluție apoasă 2% are un pH de 3,5 până la 4,5.

Clorhidratul de hidralazină este util în tratamentul hipertensiunii arteriale moderate până la severe. Este adesea utilizat în asociere cu agenți antihipertensivi puternici Jess, deoarece efectele secundare apar frecvent atunci când este utilizat singur în doze adecvate. În combinații, poate fi utilizat în doze mai mici și mai sigure. Acțiunea sa pare să fie centrată pe mușchiul neted al pereților vasculari, cu scăderea rezistenței periferice la fluxul sanguin. Acest lucru are ca rezultat creșterea fluxului sanguin prin vasele de sânge periferice. De asemenea, are proprietatea unică de a crește fluxul sanguin renal, un aspect important la pacienții cu insuficiență renală.

Clorhidratul de hidralazină acționează asupra mușchilor netezi vasculari pentru a provoca relaxare. Mecanismul său de acțiune este neclar. Acesta interferează cu intrarea Ca^{2+} și cu eliberarea Ca^{2+} din depozitele intracelulare și se pare că provoacă activarea guanilat-ciclazei, ducând la niveluri crescute de cGMP. Toate aceste evenimente biochimice pot provoca vasodilatație.

Absorbția clorhidratului de hidralazină administrată oral este rapidă și aproape completă. Efectul hipotensiv maxim este demonstrat în decurs de o oră. Medicamentul este excretat rapid prin rinichi și în decurs de 24 de ore. 75% din cantitatea totală administrată apare în urină ca metaboliți sau medicament nemodificat. Clorhidratul de hidralazină este supus oxidării benzilice, formării glucuronidelor și N-acetilării de către enzimele microzomale din țesuturi (Fig. 19-21). Acetilarea pare a fi un factor determinant major al ratei de eliminare hepatică a medicamentului din sânge și, prin urmare, al disponibilității sistemice. [62] Acetilarea rapidă are ca rezultat un raport înalt de extracție hepatică din sânge și o eliminare mai mare la primul pasaj.



Hidralazina (Apresollne)

Clorhidratul de hidralazină este mai eficient din punct de vedere clinic atunci când este administrat concomitent cu medicamente care antagonizează transmiterea adrenergică (de exemplu, antagoniști /3-adrenergici, rezerpină, monosulfat de guanetidină, metildopa și clorhidrat de clonidină). Când se administrează împreună cu diuretice, este util în tratarea ICC.

Nitroprusiatul de sodiu, USP. Nitroprusiat de sodiu, nitroferricianură de sodiu, pentacianonitrosilferat disodic(2) $Na_2[Fe(CN)_5NO]$ (Nipride. Nitropress), este unul dintre cele mai puternice medicamente care scad tensiunea arterială. Utilizarea sa este limitată la urgențe hipertensive datorită duratei sale scurte de acțiune. Eficacitatea nitroprusiatului de sodiu ca antihipertensiv este cunoscută încă din 1928. dar abia în 1955 a fost stabilită eficacitatea sa ca medicament. [6]-' Medicamentul diferă de alte vasodilatatoare, prin aceea că vasodilatația ARE LOC ATÂT în paturile vasculare venoase, cât și arteriale. Nitroprusiatul de sodiu este o pulbere solubilă în apă, de culoare brun-roșcată, care se descompune la lumină atunci când este în soluție. Efectul hipotensiv al substanței chimice se datorează formării de NO in situ (vezi sub titlu, Nitrovasodilatatoare), creșterea nivelului celular»: cGMP. Nitroprusiatul de sodiu este metabolizat de Ihr producând tiocianat. Deoarece tiocianatul este excretat prin rinichi, pacienții cu insuficiență renală pot suferi toxicitate pentru tiocianat.

$Na_2[Fe(CN)_5NO] \cdot 2H_2O$

Nitroprusiat de sodiu (Nipride) (Nitropress)

AGONISTI DE CANAL DE POTASIU

Cei doi agenți care pot fi clasificați în această categorie în diazoxid și minoxidil. Aceste medicamente mai sunt numite deschizători de canale /MU *sium.* Acești agenți activează canalele de potasiu ATP-scnsitoc, ceea ce duce la scăderea intracelulară a Ca^{2+} și reduce excitabilitatea mușchilor netezi. Acțiunea principală a acestor medicamente este de a deschide cariera de potasiu.- în membrana plasmatică a mușchiului neted vascular, urmează efluxul de potasiu din celulă, rezultând hiperpolarizarea membranei, care produce un inhibitor;

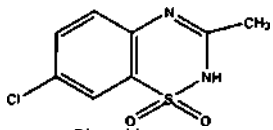
influența asupra excitației membranei și a vasodilatației ulterioare .

Diazoxid, USP. **Diazoxidul este utilizat ca sare de sodiu «l 7-clor-3-metil-2H-l,2,4-benzotiadiazina 1,1-diox-ik (Hyperstat IV). Diazoxidul scade re utunec vascular periferic . creste debitul cardiac, si nu compromite .ml sange Cum. Acesta este un analog des-sulfamoil al diureticelor benzotiazinice și are o asemănare structurală strânsă cu clorotiazida. Il a fost dezvoltat intenționat pentru a crește antihiperten- acțiunea tiazidelor și pentru a minimiza diureticul cf-**

■«L

Il este utilizat prin injectare intravenoasă ca agent anti-hpenensiv cu acțiune rapidă pentru reducerea de urgență a presiunii bltxxl la pacienții internați cu hipertensiune arterială accelerată sau malignă. Peste 90% este legat de proteina scrum, iar caubon este necesar atunci când este utilizat în asociere cu alte medicamente legate de proteine care pot fi înlocuite de diazoxid. Injecția se administrează rapid pe cale intravenoasă pentru a asigura efectul maxim. Doza inițială este de obicei de 1 mg/kg (greutate corporală, cu o a doua doză administrată dacă prima injecție nu scade în mod satisfăcător tensiunea arterială în 30 de minute. Se pot administra doze suplimentare la intervale de 4 până la 24 de ore dacă este necesar. Terapia antihipertensivă orală este începută cât mai curând posibil.

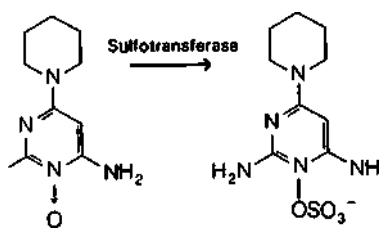
Injecția are un pH de aproximativ 11,5. ceea ce este necesar »conversia medicamentului în sarea sa de sodiu solubilă. După păstrarea la temperatura camerei timp de 2 ani, nu există nicio descompunere chimică iluminoasă. Când soluția este expusă la lumină. se întunecă.



Diazoxid (hiperstat)

liinoxidil, USP. **Minoxidil. 2,4-diamino-6-piperidino- ^nmidin-3-oxidc (Loniten). a fost dezvoltat ca rezultat al înlocuirii clericale a unui fragment de triaminotriazină cu triamiuppirimidincă. Triaminotriazinele au fost observate inițial vasodilatatoare potenți la pisici și câini, ca urmare a aliației lor de N-oxizi la aceste animale. Triazincii erau vii la oameni din cauza incapacității lor de a forma V-oxidc «abolîtes: acest lucru a dus la descoperirea minoxidilului. Minoxidilul este singurul vasodilatator cu acțiune directă care necesită Klivation metabolică pentru a-și produce efectul antihipertensiv (Fig. 19-2i. Este transformat în sulfat de minoxidil în ficat de către o enzimă dlolransfcrază.** [64]

Proprietățile antihipertensive ale minoxidilului sunt asemănătoare cu cele ale clorhidratului de hidralazină, prin aceea că minoxidilul poate .«tachină rezistența vasculară arteriolară. Minoxidilul își exercită acțiunea «dilatatoare printr-un efect direct asupra arteriolarului neted adc și pare să nu aibă niciun efect asupra SNC sau asupra sistemului nervos itaergic la animale. [65] **Timpul de înjumătățire plasmatică s45 ore, iar efectul antihipertensiv poate dura până la N ore.**



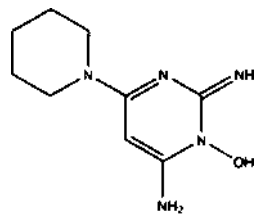
Minoxidilul este utilizat pentru hipertensiunea arterială severă, care este dificil de controlat cu alți agenți antihipertensivi. Medicamentul are unele dintre efectele secundare caracteristice medicamentelor vasodilatatoare directe. Provoacă retenție de sodiu și apă și poate necesita administrarea concomitentă a unui diuretic. Minoxidilul cauzează, de asemenea, tahicardie reflexă, care poate fi controlată prin utilizarea unui - agent de blocare a adrenerelor.

Soluția topică de minoxidil este utilizată pentru a trata alopecia androgenitică (chelie masculină). Deși mecanismul nu este clar înțeles, se

Minoxidil **Minoxidil Sullate**

Figure 19-22 ■ Activation of minoxidil

crede că minoxidilul topic crește fluxul cutanat bkxtd, ceea ce poate stimula creșterea părului. Stimularea creșterii părului este atribuită vasodilatației în vecinătatea aplicării medicamentului, rezultând o mai bună hrănire a foliculilor de păr locali.



Minoxidil
(Loniten)

AGENȚI INOTROPI POZITIVI

Agenții care cresc cu succes forța de contracție a inimii pot fi deosebit de utili în tratamentul ICC. În CHF. inima nu poate menține un flux sanguin suficient către diferite organe pentru a furniza sânge bogat în oxigen. Agenții care măresc forța de contracție permit distribuirea unor cantități mai mari de sânge în tot corpul și. la rândul său, reduce simptomele asociate cu ICC. Majoritatea agenților inotropi pozitivi își manifestă efectele asupra forței de contracție prin modificarea mecanismului de cuplare implicat în procesul contractil miocardic.

Glicozide digitalice, un amestec de produse izolate de la digitală. *Digitalis* spp.. au fost folosite pentru prima dată ca medicament pentru inimă încă din anul 1500 î.HR. , când în *Papirusul Eber.* egiptenii antici și-au raportat succesul în utilizarea acestor produse. De-a lungul istoriei, aceste extracte de plante au fost folosite și ca otrăvuri cu săgeți, emetice și diuretice. Dihotomia dintre efectele otrăvitoare și proprietățile benefice ale inimii este evidentă și astăzi. Glicozidele cardiace sunt încă folosite astăzi în tratamentul ICC și fibrilației atriale, cu o atenție deosebită monitorizării toxicității pe care acești agenți o au .

Glicozidele cardiace includ două clase distincte de compuși - cardenolide și bufadicnolide. Acestea diferă în substituțiile la poziția C-17, unde cardenolidele posedă un inel butirolactonă nesaturat, în timp ce bufadicnolidele au un inel a-pironc. Farmacologic . ambele au proprietăți similare și se găsesc în multe dintre aceleași surse naturale, inclusiv specii de plante și broaște râioase. De departe. cele mai importante surse includ *Digitalis pur purea* și *D. lanata.* În 1785. William Withering a publicat „An Account of the Foxglove and Its Medical Uses: With Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases". în care el descrie folosirea benefică a luminii în hidropizie (edem), care există adesea în ICC.

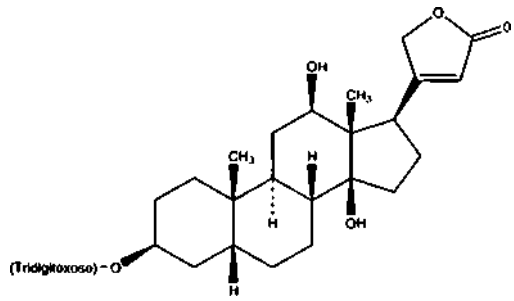
Chiar și cu progresele recente în chimia organică sintetică cuplată cu utilizarea chimiei combinatorii, nicio terapie nouă nu a înlocuit glicozidele

cardiace. Mai departe mai mult. Utilizarea perenă a acestor agenți de-a lungul mai multor secole este și mai remarcabilă atunci când se ia în considerare durata de viață utilă a unui medicament „blockbuster" pe piața de astăzi. Acest fapt remarcabil se bazează, pur și simplu, pe capacitatea unică a naturii de a produce substanțe extraordinar de bioactive, care posedă în mod caracteristic atât o porțiune lipofilă în inelul steroidic, cât și o porțiune hidrofilă în inelele glicozidice. Utilizarea terapeutică a acestor agenți depinde în mare măsură de un echilibru între diferitele caracteristici de solubilitate ale structurii steroizilor și tipul și numărul de unități de zahăr atașate acesteia. Deși proprietățile farmacologice fundamentale aparțin nucleului steroidian, zaharurile joacă un rol critic în efectele biologice provocate, deoarece cresc solubilitatea în apă a sistemului lipidic, făcându-le mai disponibile pentru translocare într-un mediu apos și. la același var, permițând transportul peste locurile grase. Aceste proprietăți se echilibrează în mod unic unele pe altele și permit o translocare cu succes în locurile receptive din organism. În cele din urmă, steroidul lipofil joacă, de asemenea, un rol specific în debutul și durata de acțiune a agentului. Pe măsură ce inelele steroide sunt modificate cu grupări polare (ex. hidroxili), debutul crește și durata de acțiune scade. Reziduurile de zahăr sunt substituite pe C-3 a steroidului și, în general, sunt digitoxosc. glucoză, ramnoză sau cimaroză.

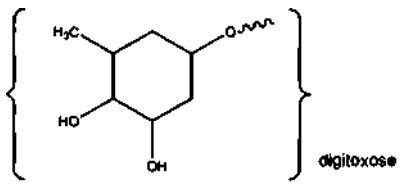
Glicozidele cardiace își provoacă efectele prin inhibarea pompei Na^+/K^+-ATPasc. Inhibarea acestei pompe crește concentrația intracelulară de Na*, care afectează schimbul Na^+/Ca^{++}. Aceasta crește concentrațiile intracelulare de Ca'*. care este disponibil pentru a activa proteinele contractile actina și miozina, sporind astfel forța de contracție. De asemenea, se sugerează că acești agenți au alte mecanisme compensatorii, inclusiv sensibilitatea la baroreceptori . care au ca rezultat condiții îmbunătățite pentru pacienții care suferă de ICC.

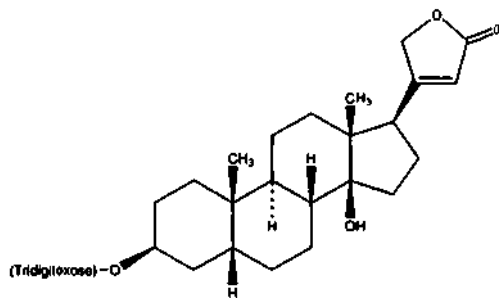
Digoxină. Digoxina (Lanoxin) este un preparat purificat de digitalică din *Digitalis lanata* și reprezintă cea mai utilizată glicozidă digitalică. Această utilizare largă se datorează în primul rând debutului său rapid și timpului de înjumătățire scurt. Poziția 3 a steroidului este înlocuită cu trei resturi de digitoxoză care, atunci când sunt îndepărtate, furnizează o genină sau un steroid aglicon care este încă capabil de legare la receptor, dar cu farmacocinetice modificate .

glicozida activă principală în frunza digitalică, cu 1 mg digi toxină egală cu 1 g terapie cu frunze digitale. La pacienții care omit dozele, digitalicul este foarte util pentru terapia de întreținere datorită timpului de înjumătățire mai lung pe care îl oferă. Durata mai lungă și timpul de înjumătățire crescut se datorează lipsei hidroxilului C-12 prezent în digoxină. În digoxină, acest hidroxi joacă două roluri: *(a)* servește ca loc pentru metabolism, ceea ce reduce timpul de înjumătățire al compusului: și *(b)* dă un caracter mai hidrofilic, ceea ce are ca rezultat o solubilitate mai mare în apă și o eliminare renală ușoară.

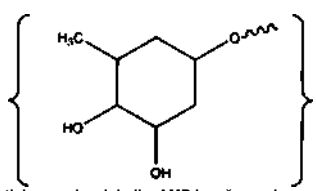


Digoxină (Lanoxină)





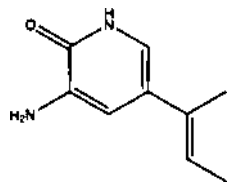
Digitală (CrystodIgln)



Digitala. Digitalis (Crystodigin) este izolat din *D. la nata* și *D. purpurea,* printre alte *Digitalis* spp.. și este

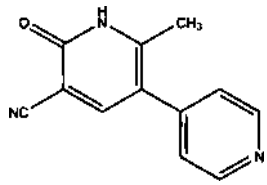
Amrinone. În timpul funcției normale a inimii, cAMP joacă un rol important în reglarea calciului intracelular

ds. Adică. anumite canale de calciu și locuri de stocare pentru calciu trebuie activate de kinaze proteice dependente de cAMP . Deoarece cAMP joacă un rol indirect în procesul de contractilitate, agenții care inhibă degradarea acestuia vor furniza mai mult calciu pentru contracția cardiacă. O enzimă fosfodiesteraza care este implicată în hidroliza cAMP miocardului este F-IH. Amrinonc. 5-amino (3,4'-dipiridin)-61(H)-un (Inocor). posedă efecte izotrope pozitive ca urmare a capacităţii sale de a inhiba această fosfodiesterază. În 1999. Comitetul pentru Nomenclatură II S. Farmacopeea (USP) și Consiliul pentru Numele Adoptate din Statele Unite (USAN) au aprobat schimbarea denumirii neproprietare și a titlului actual al monografiei oficiale a amrinonc în inamrinonc. Această schimbare a nomenclaturii a fost rezultatul confundării amrinonei cu amiodarona din cauza asemănării numelor. S-a raportat că acest lucru a cauzat confuzie între produsele care au condus la lo erori de medicație, dintre care unele s-au vândut cu răni grave sau deces.



Amrinona (Inocor)

Milrinone, Milrinone. 1,6-dihidro-2-metil-6-oxo-J.4'-bipiridin-5-earbonitril (Primacor). este un alt inhibitor al dipiridin fosfodiesterazei F-II1 care posedă proprietăți farmacologice similare cu cele ale amrinonei. Inhibarea degradării AMPc are ca rezultat o creștere a forței de contracție a mușchiului cardiac.



Milrinone (Primacor)

AGENȚI ANTIHIPERLIPIDEMI

Cauza majoră de deces în lumea occidentală de astăzi este boala uwular. dintre care cea mai răspândită formă este boala cardiacă ateroxlerotică. Deși sunt recunoscuți mulți factori cauzali ai bolii bis (cg, fumat, stres, dietă), boala aterosclerotică poate fi tratată prin medicație sau prin intervenție.

Hiperlipidemia este cel mai răspândit indicator al susceptibilității la bolile cardiace aterosclerotice; este un termen folosit pentru a atribui niveluri plasmatice crescute de lipide care sunt de obicei sub formă de lipoproteine. Hiperlipidemia poate fi cauzată de

o boală de bază care implică ficatul, rinichii, pancreasul sau tiroida, sau poate să nu fie atribuită vreunei boli recunoscute. În ultimii ani, lipidele au fost implicate în dezvoltarea aterosclerozei la om. *Ateroscleroza* poate fi definită ca modificări degenerative ale intimei arterelor medii și mari. Această degenerare include acumularea de lipide, carbohidrați complecși, sânge și produse din sânge și este însoțită de formarea de țesut fibros și depuneri de calciu pe intimă a vaselor de sânge. Aceste depozite *sau plăci* scad lumenul arterei, îi reduc elasticitatea și pot crea focare pentru trombi și ocluzia ulterioară a vasului de sânge.

Clasele de lipoproteine

Lipoproteinele sunt macromolecule formate din substanțe lipidice (colesterol, trigliceride) legate necovalent cu proteine și carbohidrați. Aceste combinații solubilizează lipidele și le împiedică să formeze agregate insolubile în plasmă. Au o formă sferică și constau dintr-un miez nepolar înconjurat de un monostrat de fosfolipide ale căror grupe polare sunt orientate spre faza lipidică a plasmei. În monostratul fosfolipidic sunt incluse un număr mic de molecule de colesterol și proteine denumite *apolipoproteine.* Apolipoproteinele par a fi capabile să solubilizeze lipidele pentru transport într-un mediu apos, cum ar fi plasma (Fig. 19-23).

Diferitele lipoproteine găsite în plasmă pot fi separate prin tehnici ultraccntrifuge în chilomicroni, vcry-low-density lipoprotein (VLDL). lipoproteină cu densitate intermediară (IDL). lipoproteine cu densitate joasă (LDL). și lipoproteine de înaltă densitate (HDL). Acestea se corelează cu separările electroforetice ale lipoproteinelor astfel: chilomicroni, pre-/3-lipoprotcină (VLDL). jS-lipoproteină largă (IDL). ^-lipo proteină (LDL). și a-lipoprocină (HDL).

Chilomicronii conțin 90% trigliceride în greutate și provin din grăsimi exogene din dietă. Sunt cele mai puțin dense dintre lipoproteine și migrează cel mai puțin sub

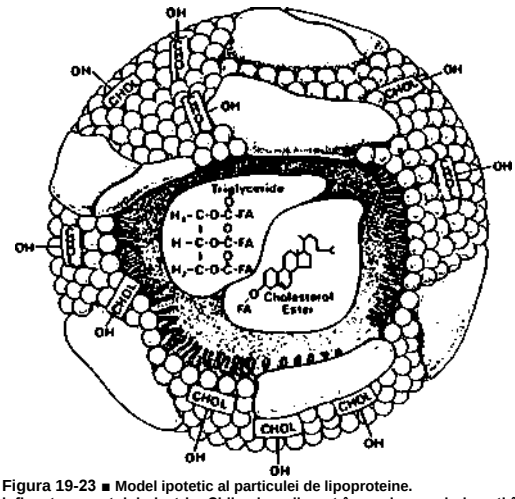


Figura 19-23 ■ Model ipotetic al particulei de lipoproteine.

influența curentului electric. Chilomicronii sunt în mod normal absenți în plasmă după 12 până la 24 de ore de post. VLDL este compus din aproximativ 60% trigliceride. 12% colesterol și 18% fosfolipide. Are originea în ficat din FFA. Deși VLDL poate fi izolat din plasmă, este catabolizat rapid în IDL. care este degradat în continuare în LDL. În mod normal. IDL este, de asemenea, catabolizat rapid la LDL, dar de obicei nu este izolat din plasmă. LDL constă din 50% colesterol și 10% trigliceride. Aceasta este principala proteină purtătoare de colesterol. La persoanele normale, această lipoproteină reprezintă aproximativ 65% din colesterolul plasmatic și reprezintă o preocupare majoră în stările de boală hiperlipidemică. LDL este format din catabolismul intravascular al VLDL. HDL este compus din 25% colesterol și 50% proteine și reprezintă aproximativ 17% din colesterolul total din plasmă.

Metabolismul lipoproteinelor

Rata cu care colesterolul și trigliceridele intră în circulație din ficat și intestinul subțire depinde de aportul de lipide și proteine necesare formării complexelor lipoproteice. Desi componenta proteica trebuie sintetizata, lipidele pot fi obtinute fie din biosinteza de novo in tesuturi, fie din alimentatie. Reducerea lipidelor plasmatice prin dietă poate întârzia dezvoltarea sclerozei ateroscleroze. În plus, utilizarea medicamentelor care scad asimilarea lipidelor în organism și alimentația scade mortalitatea cauzată de bolile cardiovasculare. [66]

Există mecanisme de transport al lipidelor care transportă colesterolul și trigliceridele între ficat, intestin și alte țesuturi. În mod normal, lipidele plasmatice, inclusiv colesterolul lipoproteic, sunt ciclate în și din plasmă și nu provoacă acumulare extinsă de depozite în pereții arterelor. Factorii genetici și modificările nivelurilor hormonale afectează transportul lipidelor prin modificarea concentrațiilor de enzime și a conținutului de apoproteine, precum și a numărului și a activității receptorilor de lipoproteine. Această relație complexă face ca tratamentul tuturor hiperlipoproteincimiilor printr-o abordare singulară să fie dificil, dacă nu chiar imposibil.

Lipidele sunt transportate atât pe căi *exogene* , cât și pe *cele endogene* . Pe calea exogenă, grăsimea alimentară (idele de triglicer și colesterolul) este încorporată în particule mari de lipoproteine (chilomicroni), care intră în sistemul limfatic și sunt apoi trecute în plasmă. Chilomicronii sunt acţionaţi de lipoprotein lipaza din capilarele ţesutului adipos . formând trigliceride și monogliceride. FFA traversează membrana endotelială a capilarului și sunt încorporate în trigliceride în țesut pentru depozitare sub formă de grăsime sau sunt utilizate pentru energie prin metabolism oxidativ. Restul de chilomicron din capilar ajunge în ficat și este eliminat din circulație prin legarea de un receptor care recunoaște componentele apoproteinei E și B-48 ale restului de chilomicron.

În calea endogenă de transport al lipidelor, lipidele sunt secretate din ficat. Tliesc sunt trigliceride și colesterol combinate cu apoproteina B-100 și apoproteina E pentru a forma VLDL. VLDL este acționat de lipoprotein lipaza din capilarele țesutului adipos pentru a genera FFA și un IDL. Unele IDL se leagă de receptorii LDL din ficat și sunt eliminate din plasmă prin endocitoză. Aproximativ jumătate din IDL circulant este convertit în LDL în plasmă prin pierderea suplimentară de trigliceride. Acest LDL are un timp de înjumătățire în

Calea exogenă

« . f * I'poptoKwlpasfl
Grasimi alimentare 4» Intestine 4* Chilomicroni -- * Retrnaii
1 1
I
culege?

Endogenous Pathway

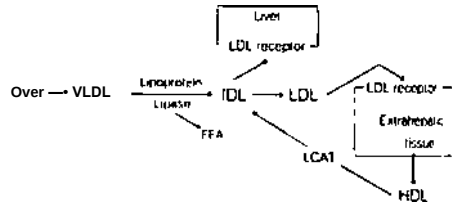


Figure 19-24 a Exogenous and endogenous pathwaysol l■ poprotein metabolism.

plasma de aproximativ 1,5 zile și reprezintă 60 până la 70% din colesterolul din plasmă. Aceste particule LDL se leagă de receptorii LDL din țesuturile extrahepatice și sunt îndepărtate din plasmă. lxvcls de receptori LDL variază în funcție de nodul țesuturilor extrahepatice pentru a lega LDL pentru a utiliza colesterolul. Țesutul extrahepatic eliberează ulterior HDL. Colesterolul liber poate fi adsorbit pe HDL și esterii diotai formați de enzima lecitină-colesterol acjliw fcrase (LCAT). Acești esteri sunt transferați față HDL;. VLDL sau LDL în plasmă pentru a finaliza ciclul. Căile pentru metabolizarea lipoproteinelor plasmatice pe căile cxogertori- și endogene sunt prezentate în Figura 19-24.

Hiperlipoproteinemii

Tulburările lipidelor sunt legate de probleme ale lipoproteinelor mcuS olism [67] care creează condiții de hiperlipoproteinemie.
Hiperlipoproteinemiile au fost clasificate în șase greșeli de tipar, fiecare dintre ele tratată în mod diferit (Tabelul 19-6).

Modelul lipoproteic anormal caracteristic tipului I este cauzat de o scădere a activității lipoproteinelor lip«' o enzimă care hidrolizează în mod normal trigliceridele piw; în chilomicroni și curăță plasma de acest lipoprotri? fracţiune. Deoarece trigliceridele găsite în chytaxr provin în principal din surse exogene, acest tip de poproteineinie hyped poate fi tratat prin scăderea aportului; I grăsimi alimentare. Nu există în prezent medicamente care să poată fi tac. pentru a contracara eficient hiperlipidemia de tip I.

Hiperlipoproteinemia de tip II a fost împărțită în tip IIa și Iib. Tipul IIa se caracterizează prin nivel crescut de LDL (^lipoproteine) și niveluri normale ale triglicA. Această tulburare de subtip este foarte frecventă și poate fi uua prin catabolismul perturbat al LDL. Tipul Iib diferă de tjp. IIa. prin aceea că această hiperlipidemie are un nivel ridicat de VLDL«■ în plus față de nivelurile de LDL. hiperlipoproteinemie de tip II; adesea în mod clar familial și frecvent moștenit ca o anomalie am « ma] dominantă cu penetranță completă cl expresie în copilărie. Pacienții au fost tratați de ea? restricții alimentare privind colesterolul și grăsimile saturate Tipul de hiperlipoproteinemie răspunde la unele fam;

TABLE 19-6 Characterization of Hyperlipoproteinemia Types

Hyperlipo-proteinemia	Abnormality		Appearance of Plasma*	Triglycerides	Total Cholesterol
	Electrophoresis	Ultracentrifuge			
1	Massive chylomicroncmia	Clear: creamy layer of chylotnicroncmta on lop	Massively elev uted	Slightly to moderately elevated	
III	P-Lipoprotcins elevated	LDL increased	Clear	Nontutl	Heavily elevated
lib	Pre-0-lipoproteins elevated	LDL t VLDL increased	Slightly turbid	Slightly elevated	Heavily elevated
III	Broad ^lipoprotein band	VLDUI. DL of abnormal composition	Slightly turbid lo turbid	Elevated	Elevated
IV	Pre-P'lipopniieins elevated	VLDL increased	Turbid	Moderately to heavily elevated	Normal to elevated
V	Pre-p-hpopratciDs elevated: chylomicronemta	VLDL increased: chylomicmncmiu	Turbid; on lop, chylomieroncmia	Massively elevated	Slightly elevated

Adapted from Witte. E. C.: Prog. Med. Chcm. I l:IW.1975. 'Aller having been kept standing al 4' C for 25 hours.

chimioterapie. Terapia combinată poate aduce nivelul LDL înapoi la normal. Tipul III este o tulburare rară caracterizată printr-o bandă largă de 3-lipoproteine. La fel ca tipul II. este si familial. Pacienții răspund favorabil la dietă și terapie medicamentoasă.

În hiperlipoproteinemia de tip IV, nivelurile de VLDL sunt crescute . Deoarece acest tip de lipoproteină este bogat în trigliceride, nivelurile plasmatice ale trigliceridelor sunt crescute. Defectul metabolic care cauzează tipul IV este încă necunoscut; această formă de emie hiperlipidică. cu toate acestea, răspunde la dietă și terapie medicamentoasă.

Hiperlipoproteinemia de tip V are niveluri ridicate de chilomi cron și VLDL. rezultând niveluri ridicate de trigliceride plasmatice . Defectul biochimic al hiperlipoproteinemiei de tip V nu este înțeles. Eliminarea grăsimilor din dietă este afectată, iar reducerea grăsimilor din dietă este indicată împreună cu terapia medicamentoasă.

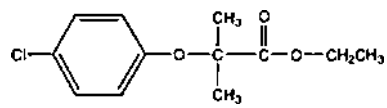
Gofibrat, USP. Clofibrat. 2-(/>-clorofenoxi)-2-metilpropionat de etil (Atromid-S). este un lichid stabil, incolor, galben pal, cu un miros slab și un caracter caracteristic. Este solubil în solvenți organici, dar insolubil în apă.

Clofibratul este preparat printr-o sinteză Williamson, condensând p-clorofenolul cu etil a-bromoizobutiratc. sau prin interacțiunea unui amestec de acetonă, p-clorofenol. md cloroform în prezența excesului de hidroxid de potasiu. Atât acidul cât și esterul sunt activi; acesta din urmă este însă preferat pentru uz medicinal. Clofibratul este hidrolizat rapid la acid 2-/>-clorofcnoxi-2-metilpr«pionic de către esterazele in vivo şi. legat de scrum alhumin. circulă în sânge. Acidul a fost investigat ca hipolipemia. Este absorbit mai lent și într-o măsură mai mică decât este esterul. Sarea de aluminiu a acidului dă niveluri de sânge chiar mai mici decât acidul p-clorofenoxi-2-mctilpropionic. [greutate]

Clofibratul este medicamentul de elecție în tratamentul hiperlipoproteinemiilor de tip III și poate fi, de asemenea, util, într-o perioadă mai mică, în hiperlipoproteinemiile de tip lib și IV. Medicamentul Knot eficient în tipurile I și IIa.

Clofibratul poate reduce concentrațiile plasmatice atât ale trigliceridelor, cât și ale colesterolului, dar are un efect clinic mai consistent asupra trigliceridelor. De asemenea, afectează plasma lipoproteinelor nivelurile prin îmbunătățirea eliminării trigliceridelor din circulație și determină reducerea VLDL prin stimularea lipoprotein lipazei pentru a crește catabolismul acestei lipoproteine la LDL." Clofibratul scade nivelul de trigliceride în ser mult mai mult decât nivelul de colesterol și scade nivelurile de FFA și fosfolipidele de asemenea, reglează sinteza colesterolului în ficat prin inhibarea reducerii microzomale a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA catalizată de HMG-CoA reductază) poate scădea lipidele plasmatice prin alte mijloace decât afectarea biosintezei colesterolului, cum ar fi creșterea excreției biliare.

Clofibratul este bine tolerat de majoritatea pacienților; cele mai frecvente efecte secundare sunt greața și. într-o măsură mai mică, alte tulburări gastro-intestinale. Doza de anticoagulante, dacă este utilizată împreună cu acest medicament, trebuie redusă cu o treime la jumătate, în funcție de răspunsul individual, astfel încât timpul de protrombină să poată fi menținut în limitele dorite.



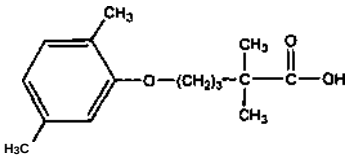
Clofibrat (Atromld)

Gemfibrozil. Gemfibrozil. Acid 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimelilpentanoie (Lopid). este un congener al clofibratului care a fost utilizat pentru prima dată în tratamentul hiperlipoproteinemiei la mijlocul anilor 1970. Mecanismul său de acțiune și utilizare sunt similare cu cele ale clofibratului. Gemfibrozil reduce nivelurile plasmatice ale trigliceridelor VLDL și stimulează eliminarea VLDL din plasmă. Medicamentul are un efect redus asupra nivelurilor plasmatice de colesterol, dar provoacă o creștere a HDL.

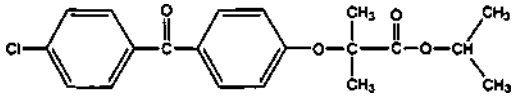
Gemfibrozilul este absorbit rapid din intestin și excretat

nemodificată în urină. Medicamentul are un timp de înjumătățire plasmatică de 1,5 ore, dar reducerea concentrației plasmatice de VLDL durează între 2 și 5 zile pentru a deveni evidentă. Efectul maxim al acțiunii sale hipolipidemice poate dura până la 4 săptămâni pentru a se manifesta.

Gemfibrozil (Lopid)



Fenofibrat. Fenofibrat. Ester l-metiletil al acidului 2-[4-(4-clorbenzoil)fenoxil-2-mctilpropanoic (Tricor). are caracteristici structurale reprezentate în Clofibrat. Diferența principală implică al doilea inel aromatic. Acest lucru conferă un caracter lipofil mai mare decât există în clofibrat. rezultând un agent hipocolesterolemic și de scădere a trigliceridelor mult mai puternic . De asemenea, această modificare structurală are ca rezultat o doză mai mică decât cu clofibrat sau gemfibrozil.



Fenofibrat (Tricor)

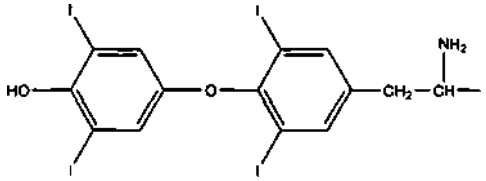
Dextrotiroxină de sodiu, USP. Dextrotiroxina deci dium. O-(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)-3,5-diiodo-t>-tirosine hidrat de sare monosodica, ü-3,3'.5,5'-tctraiodo- tironina de sodiu (Choloxin), apare ca o pulbere de culoare galben deschis până la lustruit. Este stabil în aer uscat, dar se decolorează la expunerea la lumină; prin urmare, ar trebui să fie depozitat în recipiente rezistente la lumină. Este foarte puțin solubil în apă, ușor solubil în alcool și insolubil în acetonă, cloroform și eter.

Hormonii secretați de glanda tiroidă au o activitate hipocolesterolemică marcată împreună cu celelalte acțiuni ale lor binecunoscute. Constatarea că nu toate principiile active ale tiroidei posedau același grad de acțiuni fiziologice a condus la căutarea unor congeneri care ar determina o scădere a nivelului de colesterol seric fără alte efecte, cum ar fi angina pectorală, palpitația și insuficiența congestivă. Din această căutare a rezultat o-tiroxina . La doza cerută, totuși, t.- contaminarea cu tiroxină trebuie să fie minimă; în caz contrar, își va exercita acțiunile caracteristice. O cale către o-tiroxinc pur optic (pură de cel puțin 99%) este utilizarea unei L-aminoacid oxidază din veninul de șarpe, care acționează numai asupra i. izomer și face posibilă separarea.

Mecanismul de acțiune al o-tiroxincului pare a fi stimularea catabolismului oxidativ al colesterolului în ficat prin stimularea 7-a-colestcrol hidroxilazei, enzima care limitează viteza în conversia colesterolului în acizi biliari. Acizii biliari sunt conjugați cu glicină sau taurină și sunt excretați pe cale biliară în fecale. Deși tiroxina nu inhibă biosinteza colesterolului, crește numărul de receptori LDL, sporind eliminarea LDL din plasmă.

Utilizarea tiroxinei în tratamentul hiperlipidemiilor nu este lipsită de efecte adverse. Medicamentul crește frecvența și severitatea atacurilor anginoase și poate provoca aritmii cardiace.

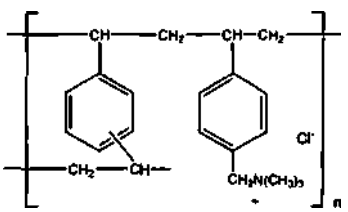
o-Tiroxina potențează acțiunea anticoagulantelor precum warfarina sau dicumarolul; astfel, doza de anticoagulanti utilizați concomitent trebuie redusă cu un tltrd și apoi, dacă este necesar, modificată în continuare pentru a menține timpul de protrombină în limitele dorite. De asemenea, poate crește cerințele de dozare pentru insulină sau agenți hipoglicemici orali dacă sunt utilizați concomitent cu aceștia.



Dextrothyroxine
(Choloxin)

Rășină de colestiramină, USP. Colestiramina (Cunil Questran) este forma clorură a unei rășini schimbătoare de anioni puternic bazice. Este un copolimer de stiren cu divinil benzen cu grupe funcționale de amoniu cuaternar După ingerare orală, rășina de colestiramină rămâne în tractul gaz- trointestinal, unde schimbă cu ușurință ionii de clorură cu acizi biliari din intestinul subțire, pentru a fi excretată sub formă de săruri biliare în fecale. Rășina de colestiramină este, de asemenea, utilă în scăderea lipidelor plasmatice. Reducerea cantităților de acizi biliari reabsorbiți duce la creșterea catabolismului colesterolului în acizii biliari din ficat. Scăderea concentrației de acizi biliari care revin în ficat scade inhibarea feedback-ului de către acizii biliari ai 7-rr-hidroxila.se . enzima de limitare a vitezei în conversia colesterolului în acizi biliari, crescând descompunerea lite a colesterolului hepatic. Deși biosinteza colesterolului este crescută, se pare că rata de catabolism este mai mare, rezultând o scădere netă a nivelului de colesterol plasmatic prin afectarea clearance-ului LDL. Creșterea receptorilor LDL din ficat, care apare atunci când conținutul său de colesterol este scăzut, mărește acest eveniment biochimic.

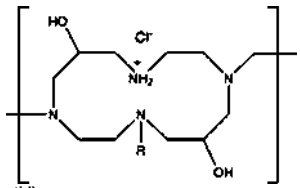
Rășina de colestiramină nu se leagă de medicamente care sunt neutre sau de săruri de amine; medicamentele acide (în forma anionică ar putea fi totuși legate. De exemplu, în testele pe animale, absorbția aspirinei administrată concomitent cu rășina u- a scăzut doar moderat în primele 30 de minute.



Rășină de colestiramină (Cholybar) (Questran)

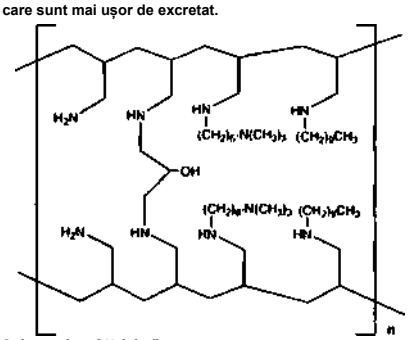
Rășina de colestiramină este medicamentul de elecție pentru hiperlipoproteinemia de tip IIa. Când este utilizat împreună cu o dietă controlată, reduce ^-lipoproteinele. Medicamentul este un polimer insolubil și. astfel, probabil una dintre cele mai sigure deoarece nu este absnrbed din tractul gastrointestinal pentru a provoca efecte toxice sistemice.

Clorhidrat de Colestipol. **Colestipolul (Colestid) este un insnlubil cu greutate moleculară mare. copolimer granular nf te traetilenpentamină și epiclorhidrina. Funcționează ca un anion-exhanging. agent de sechestrare a rășinii într-un mod similar cu acea rășină de colestiramină nf. Clorhidratul de Cnlestipol reduce nivelul de colesterol, dar nu afectează trigliceridele și pare să fie deosebit de eficient în tratamentul hiperlipoproteinemiilor de tip II.**



Colestipol (Colestid)

Colesevelam. **Colesevelam (Welchol) este una dintre cele mai recente adăugări la clasa agenților de sechestrare a acizilor biliari. Structura sa este destul de nouă și, la prima vedere, pare să semene cu exemplele anterioare cu colestiramină și colestipol. Totuși, nu posedă ionii de clorură . și. strict vorbind, nu este o rășină schimbătoare de anioni. Acest compus are o selectivitate bună atât pentru acizii biliari trihidroxi, cât și pentru dihidroxi. Selectivitatea față de acești derivați hidroxilați oferă o perspectivă asupra efectelor secundare reduse pe care le posedă colesevelam, în comparație cu chnlestiramină și colestipol. Spre deosebire de agenții mai vechi, colesevelam nu are o incidență mare de a provoca ennstipatinn. Acest lucru rezultă din capacitatea compusului de a „capta" apă din cauza afinității sale pentru sistemul hidroxil (adică legarea de hidrogen fie cu acidul biliar, fie cu apa). La rândul său, acest lucru produce materiale mai moi, asemănătoare gelului, care sunt mai ușor de excretat.**



Colesevelam (Welchol)

Acidul Nkotinic. **Acid nicotinic. 3-piridincarboxilic Kid (Niacin), este eficient în tratamentul tuturor tipurilor de hiperlipoproteinemie cu excepția tipului I. la dnses abnve thnse administrat ca supliment de vitamine. Medicamentul reduce VLDL**

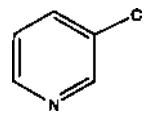
sinteza si. ulterior, produsele sale plasmatice. IDL și LDL. Nivelurile de trigliceride plasmatice sunt reduse din cauza scăderii producției de VLDL. Nivelurile de colesterol sunt scăzute, la rândul lor, din cauza ratei scăzute de formatin LDL din VLDL. Deși niacina este medicamentul de elecție pentru hiperlipnproteinemiile de tip II, utilizarea sa este limitată din cauza efectelor secundare vastilatoare. Hushingul apare practic la toți pacienții, dar în general dispare atunci când medicamentul este întrerupt.

Efectele hipolipidemice ale niacinei se pot datora capacității sale de a inhiba lipoliza (adică împiedică eliberarea de FFA și glicerol din țesuturile adipoase). În consecință, există o rezervă redusă de FFA în ficat și diminuarea binsintezei lipoproteinelor nf, ceea ce reduce producția de nf VLDL. Scăderea formării de lipoproteine conduce la un grup de colesterol neutilizat încorporat în mod normal în VLDL. Acest exces de colesterol este apoi excretat prin tractul biliar.

Niacina (acidul nicotinic) poate fi administrată sub formă de nicotinat de aluminiu (Nicalex). Acesta este un complex de hidroxi nicotinat de aluminiu și niacină. Sarea de aluminiu este hidrolizată în hidroxid de aluminiu și niacină în stomac. Sarea de aluminiu pare să nu aibă niciun avantaj față de acidul liber. Reacția hepatică pare mai răspândită decât în cazul niacinei.

Acidul nicotinic a fost esterificat pentru a prelungi efectul hipolipidemic. Tetranicotinatul de pentaeritritol a fost mai eficient experimental decât niacina în reducerea nivelurilor de colesterol la iepuri. Poliesterii sorbitnl și »tyo-innsitnl hexanicotinat au fost utilizați în tratamentul pacienților cu ateroscleroză obliterantă.

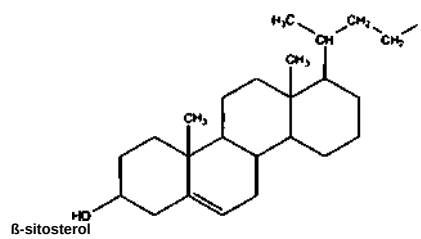
Doza obișnuită de întreținere nf niacină este de 3 până la 6 g/zi administrată în trei dnse divizate. Medicamentul se administrează de obicei la ora mesei pentru a reduce iritația gastrică care însoțește adesea doze mari.



Acid nicotinic (niacina)

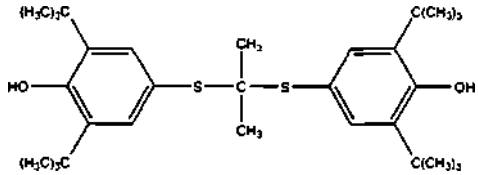
^-Sitosterol. Sitosterolul este un sterol vegetal, a cărui structură este identică cu cea a colesterolului, cu excepția grupării etil substituite de pe C-24 din lanțul său lateral. Deși mecanismul efectului său hipolipidemic nu este clar înțeles, se suspectează că medicamentul inhibă absorbția colesterolului alimentar din tractul gastrointestinal. Sitosterolii sunt - absorbiți slab de mucoasa mucoasei și par să concureze cu locurile de absorbție ale colesterolului din intestin.

CHjCHj



ß-sitosterol

Probucol, USP. Prohucol. 4,4'-((l-metiletiliden)-his(tio)|bis[2,6-his(ll-dimetiletil)fenol|. DH-581 (Lorelco). este un agent chimic care a fost dezvoltat pentru industria materialelor plastice și cauciucului în anii 1960. Mnl-ecula prnbucol are două grupări tertiare-dimetil-dimetilale legate propilidenul, dându-i un caracter lipofil, cu puternice proprietăți antioxidante, provoacă reducerea atât a nivelului de colesterol hepatic, cât și a nivelului seric, dar nu modifică nivelul de LDL și (în mai puțină măsură) de HDL printr-un mecanism unic care poate fi încă delimitat în mod clar de inhibarea HDL. A- l. o componentă proteică majoră a HDL [70] Este eficientă pentru reducerea nivelurilor de LDL și este utilizată în hiperlipoproteinemiile caracterizate prin niveluri crescute de LDL.



Probucol (Lorelco)

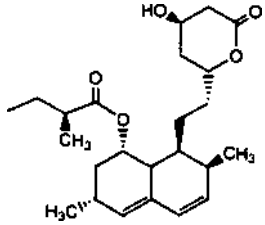
Inhibitori HMC-CoA reductazei

Medicamentele din această clasă de agenți hipolipidemici inhibă enzima -HMG-CoA reductază, responsabilă pentru convcrsinn de HMG-CoA la mevalnnatc în calea sintetică de sinteza nf chnlesterol (Fig. 19-25). HMG-CoA reductază este catalizatorul limitator de viteză pentru conversia ireversibilă a acidului mevalonic HMG-CoA în sinteza colesterolului. Activitatea HMG-CoA reductazei este, de asemenea, sub reglementare feedhack. Când chnlesterolul este disponibil în cantitate suficientă pentru nevoile organismului, activitatea enzimatică a HMG-CoA reductază este suprimată.

Nivelurile crescute ale colesterolului plasmatic au fost corelate cu o creștere a bolilor cardiovasculare. Dintre lipoproteinele plasmatice, fracția LDL conține cel mai mult colesterol. Snuree de chnlesterol la om este fie dieta sau sinteza de novo cu reducerea HMG-CoA de către HMG-CoA reductază ca etapă de limitare a vitezei. Colesterolul ingerat ca alcool sau ester liber este preluat după absorbția intestinală și transportat către ficat și alte organe ale corpului prin calea exogenă (Fig. 19-25). LDL duce -colesterolul din ficat către celulele periferice. Acest proces are loc după legarea LDL la anumite rcccptnrs LDL situate pe suprafața membranelor celulare. După legarea și endocitoza receptorului și a LDL, degradarea lizozomală a acestui complex în celulă face colesternl disponibil pentru utilizare în sinteza membranei celulare. Este în general acceptat că colesterolul total din plasmă este scăzut cel mai eficient prin reducerea nivelurilor de LDL. Acolo. populația receptorilor LDL este o componentă importantă a curățării plasmei de colesterol. Inhibitorii HMG-CoA reductazei contribuie la aceasta prin blocarea directă a situsului activ al enzimei. Această acțiune are un dublu efect asupra nivelurilor plasmatice de colester, n determină o scădere a sintezei de novo a colesterolului și o creştere a receptorilor LDL hepatici. Acești inhibitori ai HMG-CoA reductazei sunt eficienți la pacienții cu agenină hipoclormică cu hipercolesterolemie familială.

Trei medicamente, lovastatin, simvastatin și pravastatin.com- pnse lista de inhibitori de HMG-CoA reductază aprobați!« tratamentul hiperlipidemiei la pacienți. Cele trei picături au structuri similare cu substratul. HMG-CoA. a enzimei HMG-CoA reductazei. Lovastatina și simvastatina sunt lactone și promedicamente, activate prin hidroliză în ficat la respectivii lor /J-hidroxiacizi. Pravastatin, în contrast. se administrează ca sare de sodiu a acidului jS-hidtoxs.

Lovastatină. Lovastatină. Acid 2-mtilbutanoic 1,2,.1.7. 8.8a-hexahidro-3.7-dimetil-8-(2-(tetrahidro-4-hidrozi 6-oxo-2W-piran-2-il)etil|-l-naftalenil ester, men- nolină. MK-803 (Mevacor) (numit anterior mevinolin). Fungile *Asper Gillus terreus* și *Monascus Ruber. Acest efect nu* a fost *observat* cu statină scăzută efecte inhibitoare nn HMG-CoA reductază, inelul lactonic trebuie hidrolizat la acidul heptanoic cu ciclu deschis.



Lovastatină
(Mevacor)

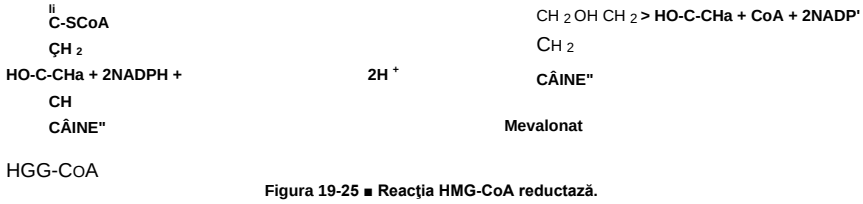
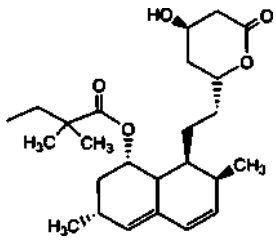


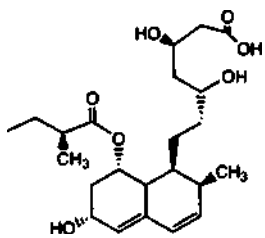
Figura 19-25 ■ Reacția HMG-CoA reductază.

Simvastatina. **Simvastatina. Acidul 2,2-dimetil butanoic, l.2.3.7.8.8a-hexahidro-3.7-dimetil-8-[2-(tetrahidro-4-hi-Jroxi-6-oxo-2-piran-2-il)etil|-l-naftalenil ester (Zo- wl. este un analog al medicamentului. Aceste două medicamente au multe proprietăți similare în Bostatina). sub formă de promedicament, ajung la ficat neschimbat după administrarea orală, unde sunt supuși unui metabolism extins la un număr de hidroxiacizi cu ciclu deschis, inclusiv acizii ^-hidroxiacizi activi. Aceste acțiuni sunt, de asemenea, foarte legate de proteinele plasmatice.**



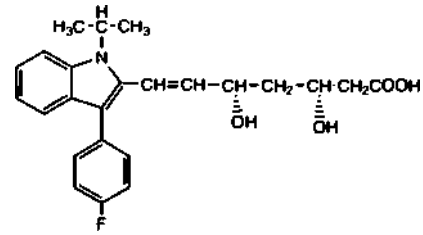
Simvastatina (Zocar)

pravastatina. **Pravastatina, sodiu l.2.6.7.8.8a-hexahidro-j8.S.6-trihidroxi-2-mcthy l-8-(2-metil 1-1-oxobutoxi)-l-naftalenheptanoatc (Pravachol). este cea mai rapidă acțiune dintre cele trei medicamente inhibitoare de HMG-CoA reductază, atingând o concentrație maximă în aproximativ o oră. Sarea de sodiu totală a acidului /3-hidroxi este mai hidrofilă decât formele de lactonă ale celorlalți doi agenți, ceea ce poate explica această proprietate . În plus, forma deschisă a inelului lactonic contribuie la un agent mai hidrofil, care, la rândul său, are ca rezultat pătrunderea lcssCNS. Acest lucru explică, în parte, de ce pravastatina are mai puține efecte secundare asupra SNC decât esterul lactonic mai lipofil al acestei clase de agenți. Absorbția pravastatinei după administrarea orală poate fi inhibată de rășini cum este colestiramina datorită prezenței funcției acidului carboxilic pe medicament. Formele lactonice ale lovastatinei și simvastatinei sunt mai puțin afectate de colestiramină.**



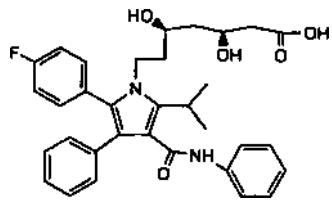
Pravastatina (Pravachol)

fluvastatina. **Fluvastatina. |/?*.S*-(£')l-(±)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1 W-indol-2-il)-3,5-dihidroxi-6-heptenoic sare monosodica (Ixscol). este foarte asemănător cu pravastatina. Posedă o catenă laterală de acid heptanoic care este superpozabilă peste inelul lactonic găsit în lovastatin și simvastatin. Acest lanț lateral este recunoscut de HMG-CoA reductază. De asemenea, la fel ca pravastatina, efectele secundare pe SNC ale acestui agent hipolipemiant sunt mult mai mici decât cele ale agenților care posedă un inel de lactonă ca parte a designului lor arhitectural.**



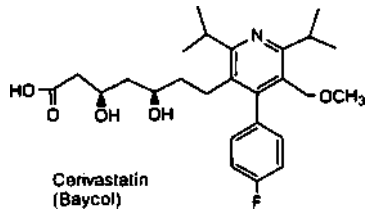
Fluvastatina (Lescol)

Atorvastatină. **Atorvastatină. |/?-(/?*./(*)|-2-(4-fluor-fenil)-bd-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4 |(fenilamino)carbonil]-IH-pirol-1-heptanoic acid (Lipitor), deține, de asemenea, heptanoic, care este inhibarea laterală a acidului heptanoic, partea critică a reducerii MG-Co a catenazei. lanțul este mai puțin lipofil decât forma lactonei, cantitatea mare de substituție lipofilă face ca acest agent să aibă un nivel ușor mai mare de penetrare în SNC decât pravastatina, ceea ce duce la o ușoară creștere a efectelor secundare pe SNC.**



Atorvastatina (Lipitor)

Cerivastatina. **Ccrivastatin (Baycol) este unul dintre cei mai noi agenți din această clasă de agenți de scădere a colesterolului. Poartă, totuși, o incidență mai mare a rabdomiolizei și. ca urmare, a fost retras voluntar de pe piață de către producătorul său în 2001.**



Cerivastatin (Baycol)

ANTICOAGULANTE

O teorie a coagulării sângelui introdusă în 1905 s-a bazat pe existența a patru factori: tromboplastina (thromboki nase). protrombină, fibrinogen și calciu ionizat. Secvența de coagulare propusă a fost aceea că, atunci când a avut loc leziuni tisulare, tromboplastina a intrat în sânge din trombocite.

TABELUL 19-7 Nomenclatura numerică romană a factorilor de coagulare a sângelui și unele sinonime comune

	Sinonime de factor
1	Fibrinogen
II	Protrombina
III	Tromboplastina, tesut Victor
IV	Calciu
V	Proaccelerin, accelerator globulină, factor labil
VI	(Acest număr nu este folosit acum!
VII	Proconvertin, lector stabil, itiitoprothnmthin I, SPCA
VIII	factor antihemofil, globulină antihemofilă, coFactor trombocitar I. factor antihemofil A
IX	Componenta tromboplastină plasmatică (PTCl. Crăciun Factorul, cofactor II trombocitar. autoprotrombina II. factorul antihemofil B
X	Stuart-Factor de putere. Stuart Factor, autopmthromhin til
XI	Antecedent de tromboplastină plasmatică (PTA), factorul antihemofil C
XII	factor Hageman
XIII	factorul Ftbrin-stubili'zjng, fibrinază. Factorul Laki.Lorand

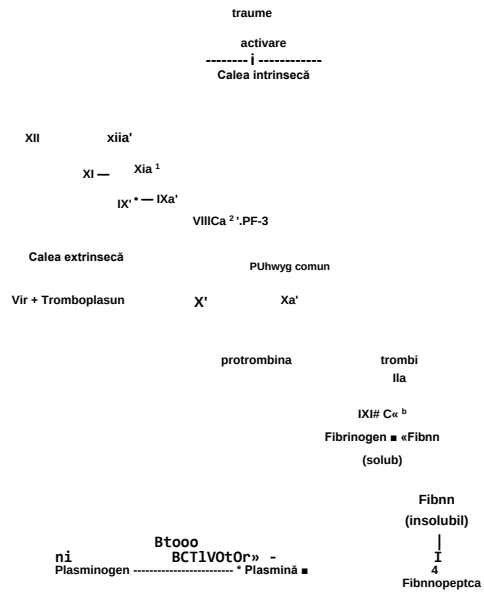


Figura 19-26 ■ Schema coagulării sângelui și fibrinolizei ***. un factor dependent de vitamina K; ', inhibarea de către heparină ri antitrombina III.**

si a reactionat cu protrombina in prezenta calciului pentru a forma trombina. Trombina a reactionat apoi cu fibrinogenul pentru a forma fibrina insolubila, care a impletit celulele rosii din sange pentru a crea un cheag. Conceptul a rămas necontestat timp de aproape 50 de ani, dar acum a fost modificat pentru a se adapta la descoperirea a numeroși factori suplimentari care intră în mecanismul de coagulare (Tabelul 19-7).

Mecanismul de coagulare a sângelui

Natura fluidă a sângelui poate fi atribuită celulelor plate (endoteliale) care mențin un mediu nontrombogen în vasele de sânge. Acesta este rezultatul a cel puțin patru fenomene : *(a)* menținerea unei sarcini electrice negative transmurale care împiedică aderența dintre trombocite; *(b)* eliberarea unui activator plasmalogen, care activează calea fibrinolitică: *(c)* eliberarea de trombomodulină, un cofactor care activează proteina C. un inhibitor al factorului de coagulare și *(d)* eliberarea de PGL. un inhibitor puternic al agregării plachetare .

Procesul de coagulare a sângelui (Fig. 19-26) presupune o serie de etape care au loc în cascadă și se termină prin formarea unui cheag de fibrină. Coagularea sângelui are loc prin activarea fie a unei căi intrinseci, a unui proces relativ lent de formare a cheagurilor, fie a unei căi extrinseci, care are o rată mult mai rapidă de formare a fibrinei. Ambele căi fuzionează într-o cale comună pentru conversia protrombinei în trombină și transformarea ulterioară a fibrinogenului în catene insolubile de fibrină. Liza cheagurilor intravasculare are loc printr-un sistem plasminogen-plasmină, care constă din plasminogen, plasmină, urokinază, kalikreină. activatori plasminogenului și unii inhibitori nedefiniți.

Calea *intrinsecă* se referă la sistemul de coagulare care apare din interacțiunea factorilor care circulă în sânge. Se activează atunci când sângele intră în contact cu a peretele vasului deteriorat sau o substanță străină. Fiecare dintre (factorii de coagulare plasmatică (Tabelul 19-7). cu excepția factorului III (tromboplastina tisulară), circulă ca proenzimă inactivă. Cu excepția fibrinogenului, care precipită sub formă de fibrină , acești factori sunt de obicei activați prin îndepărtarea enzimatică a unei mici peptide în cascada de reacții care alcătuiesc sistemul de secvență de coagulare de referință *(Fig. 6).* la mecanismul prin care trombina este generată în plasmă după adăugarea de extracte de țesut Când se adaugă în sânge diverse țesuturi, precum creierul sau plămânul (conțin tromboplastină), un complex între tromboplastină și factorul VII în prezența ionilor de calciu activează factorul X. ocolind etapele consumatoare de timp ale căii intrinseci care formează factorul X.

Căile intrinseci și extrinseci interacționează in vita Cantități mici de trombină formate devreme după stimularea căii extrinseci accelerează coagularea de către calea intrinsecă prin activarea factorului VIII. De asemenea, trombina accelerează rata de coagulare prin activarea factorului V. situat în calea comună. Trombina transformă apoi fibrinogenul proteic solubil într-un gel de fibrină solubil, acționând asupra legăturilor Gly-Arg pentru a îndepărta micile fibrinopeptide din N tenninuf. permițând moleculei de fibrinogen rămase la polimer. De asemenea, activează factorul XIII. care stabilizează gelul de fibrină în prezența calciului prin reticulare între lanțurile lte ale monomerului de fibrină prin punți intennoleculare y-glutamil-lizină pentru a forma o masă insolubilă.

Mecanisme anticoagulante

În mediul în care se formează substanțe biochimice pentru a facilita coagularea sângelui, cascada de coagulare in vivo este de cm.

a controlat un echilibru de inhibitori din plasmă pentru a preveni solidificarea întregului sânge din corp. Tromina joacă un rol esențial în coagularea sângelui. Il scindează fibrinogenul, o reacție care inițiază formarea gelului de fihrin. care constituie cadrul cheagului de sânge. După cum sa menționat mai sus, activează cofactorii factor V și factor VIIII pentru a accelera procesul de coagulare. Celulele endoteliale intacte exprimă un receptor, Iltroinbomodulina. pentru trombina. Când tromina este legată de trombomodulină, nu are activitate coagulant, ceea ce previne astfel formarea cheagurilor dincolo de zonele deteriorate și pe endoteliul intact. În această stare de câine, totuși, tromina activează proteina C, care apoi inactivează doi cofactori și împiedică coagularea sângelui. Tromina activează și factorul XIII. conducând la reticulare a gelului de fibrină. Activitatea trominei este reglată prin inactivarea acesteia prin inhibitori ai proteinelor plasmatice: «1-inhibitor de proteinază. a $_{1}$ -macroglohulina. antitrombină (antilhroinhin III) și cofactor II heparină. Acestea aparțin unei familii de proteine numite *serpine.* un acronim pentru *serin protează în - inhibitori.*

Antitrombina III. o a $_{2}$ globină. neutralizează tromina și serin proteazele din cascada de coagulare—Xa. IXa. Xia. și XIIa. Deși antitrombina III este un inhibitor cu acțiune lentă, ea devine un inhibitor cu acțiune rapidă al trombinei în prezența heparinei. Heparina este un anticoagulant natural care necesită antitrombina 111 (vezi mai sus) pentru proprietatea sa biologică de a preveni formarea cheagurilor de sânge. Se leagă la locul de lizină al moleculei de antitrombină III, determinând o modificare a conformației antitrombinei III și crescând proprietățile anticoagulante ale acesteia. Heparina se poate disocia apoi de antitrombina III pentru a se lega de o altă moleculă de antitroinină III. Un sistem suplimentar, care controlează coagularea dorită, implică proteina C. un zimogen dependent de vitamina K în plasmă. Proteina C este transformată într-o serin protează atunci când trombina și factorul Xa. formată în (în cascada de coagulare, interacționează cu trombomodulina . Proteina C activată acum inhibă factorii V și VIII și, în acest fel, blochează producția ulterioară de tromină. Proteina C îmbunătățește, de asemenea, fibrinoliza prin eliberarea activatorului plasminogen tisular.

Biosinteza protrombinei (factorul II) depinde de aportul inadecvat de vitamina K. Un deficit de vitamina K are ca rezultat formarea unei mole de protrombină defectuoase . Protrombina defectuoasă este similară antigenic cu protromina normală, dar are o capacitate redusă de blocare a calciului și nu are activitate biologică. În prezența ionilor de calciu, protromina normală aderă la suprafața veziculelor fosfolipide și crește foarte mult activitatea mecanismului de coagulare. Defectul în protromină anormală este în porțiunea ihcNHj-terminală, în care a doua rășină carboxil datorată nu a fost adăugată la atomul de carbon y al unor resturi de acid glutamic de pe molecula de protrombină pentru a forma acid *y*- urboxiglutamic. [71] Administrarea de antagoniști ai vitaminei K scade sinteza unei molecule de prothrom bin activ biologic și mărește timpul de coagulare a sângelui la om. [77]

Vitamina K este esențială pentru formarea factorilor de coagulare VII. IX. și X. Acești factori sunt glicoproteine care au reziduuri de acid *y*-intoxiglutamic la capătul N-terminal al lanțului peptidic. Enzima implicată în formarea unei protrombine active este o vitamina K-dcpendenl carboxilază situată în fracțiunea microzomală a celulelor hepatice. A fost sugerat
a sugerat că vitamina K conduce reacția carboxilază prin extragerea unui front proton de carbonul metilen relativ nereactiv al reziduului de glutamil, formând un 2,3-epoxid. Anticoagulantele orale interferează cu ycarhoxilalionul reziduurilor de acid glutamic prin prevenirea reducerii vitaminei K la forma sa hidrochinonă (Fig. 19-27).

Hemofilia A. o boală a sângelui caracterizată printr-o deficiență a factorului de coagulare VIII. este cea mai frecventă tulburare moștenită de coagulare a sângelui. Tratamentul acestei boli în ultimii 25 de ani a depins de concentrația factorului antihemofil (factor VIIII) hy crioprecipitare și tehnologia de separare prin cromatografie de imunoafinitate. Impactul acestei terapii a fost diminuat de prezența virusurilor care provoacă sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și a altor boli virale mai puțin tragice la om . Preparatele de factor antihemofil recombinanți au fost produse din 1989 cu utilizarea celulelor de mamifere modificate genetic pentru a secreta factorul uman VIIII. Kogenate și Hclixate sunt preparate recombinante, obținute din celule de rinichi de pui de hamster care modifică genetic și care conțin concentrații mari de factor VIIII. Factorul recombinant Vila, un factor activ în calea extrinsecă, aflat acum în studiile clinice de fază III (Novo Seven), a fost utilizat pentru a trata pacienții cu deficit de factor VII al hemofiliei A. Hemofilia B. o altă tulburare genetică a sângelui, care constituie aproximativ 20% din cazurile de mofilie, este cauzată de un deficit de factor IX și a fost tratată din fracții crioprecipitate obținute din plasmă. Tehnologia anticorpilor monoclonali a produs un preparat practic pur, fără purtători, de factor IX nativ (Monoiiine). Tehnologia recombinantă a rezolvat problema aprovizionării limitate și a contaminării virale a acestor factori sanguini critici.

Agregarea trombocitară și inhibitori

Trombocitele din sânge joacă un rol esențial în hemostaza și formarea busului trom. De fapt, ele au două roluri în încetarea sângerării: o funcție hemostatică, în care trombocitele, prin masa lor, provoacă ocluzia fizică a orificiilor din vasele de sânge și o funcție tromboplastică, în care constituenții chimici ai trombocitelor iau parte la mecanismul de coagulare a sângelui. Sistemul circulator se auto-etanșează datorită proprietăților de coagulare ale sângelui. Formarea patologică a cheagurilor în sistemul circulator, totuși . creează o situație clinică potențial gravă care trebuie tratată prin utilizarea anticoagulantelor.

Trombocitele nu aderă la celulele endoteliale intacte. Ele devin lipite de țesuturile subendoteliale, care au fost expuse prin leziune, pentru a provoca hemostaza. Trombocitele se leagă de colagenul din peretele vasului și declanșează alte trombocite să se afișeze aici. Această aderență este însoțită de o modificare a formei trombocitelor și poate fi cauzată de mobilizarea calciului legat de membrana trombocitară. Creșterea masei trombocitelor depinde de adenozin difosfatul (ADP) eliberat de primele câteva celule aderente și îmbunătățește procesul de agregare. Urmează imediat o fază secundară (faza II) , cu agregare suplimentară a trombocitelor. În această fază secundară, trombocitele suferă un proces secretor în timpul căruia enzime precum catepsina și hidrolazele acide . împreună cu fibrinogenul, sunt eliberate din «granulele din trombocite și ADP. ATP. serotonina și calciul sunt eliberate din corpurile dense din trombocite. Hodicurile dense

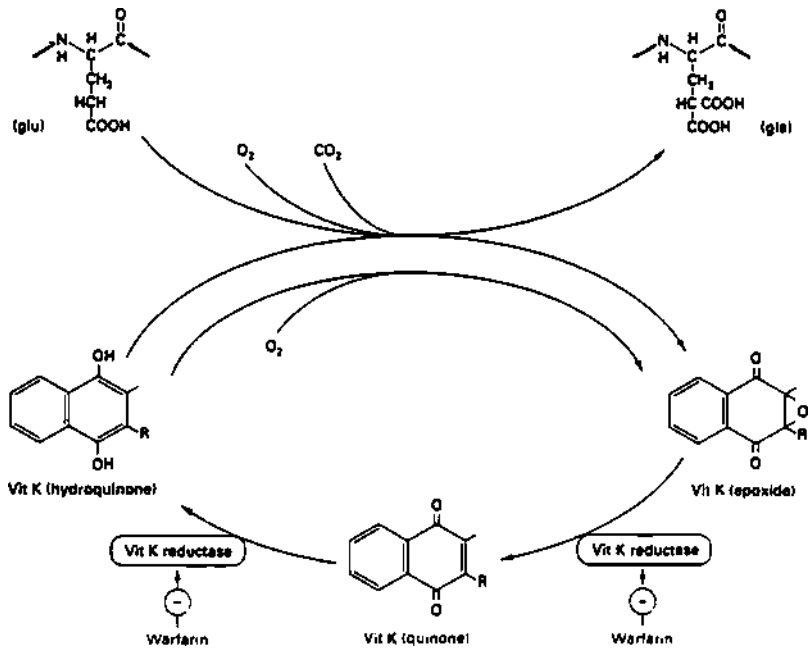


Figure 19-27 ■ Mechanism of action of vitamin K and sites of action of warfarin.

sunt asemănate cu granulele de stocare asociate neuronilor adrenergici. Nivelurile crescute de cAMP inhibă agregarea trombocitelor . cAMP activează kinaze dependente specifice, care formează complexe proteină-fosfat care chelează ionii de calciu. Nivelurile reduse de calciu inhibă agregarea (Fig. 19-28). Inhibitorii agregării plachetare pot crește nivelurile de AMPc fie prin stimularea adenilat-ciclazei, fie prin inhibarea fosfodiesterazei . [72] Substanțe precum glucagonul, adenozina și izoproterenolul cresc nivelul cAMP și inhibă agregarea trombocitelor. Medicamente precum teofilina, aminofilina, dipiramidolul. papaverină și adenozina inhibă teraza fosfodiilor și agregarea trombocitelor. Epinefrina, colagenul și serotonina inhibă adenilat ciclaza și stimulează agregarea trombocitelor. [7 '] Rolul trombocitelor în tromboza arterială este

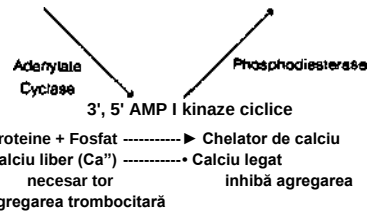


Figura 19-28 ■ Rolul adenozinei 3',5'-monofosfatului ciclic (cAMP) în inhibarea agregării trombocitelor.

asemănător cu cel din hemostază. Factorii care contribuie la tromboza venoasă sunt staza circulatorie, generarea excesivă a trombinei, formarea de fibrină și. la o exicnl mai mica decat in artera, agregarea trombocitara.

Aspirina, sulfinpirazona și indometacina au un efect inhibitor asupra agregării trombocitelor. Ele inhibă citaygenaza, enzima care controlează formarea de prostaglau din endoperoxizi și crește tendința de agregare a trombocitelor. [71] Aspirina inhibă, de asemenea, reacția de eliberare a trombocitelor . Dipiridamolul inhibă captarea adenozin deaminazei și adenosinusului de către trombocite. Ca rezultat, concentrațiile crescute de plasnu de adenozină inhibă agregarea trombocitelor indusă de ADP.

Printre numeroasele acțiuni farmacologice ale prostaglanelor se numără capacitatea unora de a stimula sau de a inhiba agregarea trombocitelor și de a modifica timpul de coagulare a sângelui. Glandinele prost sunt sintetizate din polinesaturat cu 20 de atomi de carbon; acizi grași care conțin de la trei până la cinci legături duble. Acești acizi grași sunt prezenți în fosfolipidele membranelor celulare ale tuturor țesuturilor mamiferelor. Principalul precursor al pros taglandinelor este acidul arahidonic. Acidul arahidonic este eliberat din fosfolipidele membranei de către enzima fosfolipaza $_{A2}$. Odată eliberat, acidul arahidonic este metabolizat de ciclooxigenază sintetaza pentru a forma oxizi endoper ciclici instabili. PGG2 și $_{PGH2}$. care ulterior sunt tram-formate în PGI2 $_{și}$ tromboxan A2 $_{(}$ TXA2 $_{)}$. Conversia la TXA2 $_{este}$ ajutată de enzima tromboxan sinteteaza. Formarea PGI $_{2}$ poate avea loc în mod nonenzimatic. Trombocitele din sânge transformă acidul arahidonic în TXA; în timp ce PGI $_{2}$ este format în principal din endoteliul vascular

Atât PGI $_{2}$ cât și TXA $_{2}$ sunt instabile la pH și temperaturi fiziologice. Timpul lor de înjumătățire este de 2 până la 3 minute.

PGL inhibă agregarea trombocitelor prin stimularea adenil ate ciclază pentru a crește nivelurile de cAMP din trombocite. PGk este și un vasodilatator și. ca urmare, are proprietăți hipotensive puternice atunci când este administrat intravenos sau prin administrare intra-arterială . TXA $_{;}$ induce agregarea trombocitelor. Împreună cu PGlj. TXA $_{2}$ joacă un rol în menținerea homeostaziei vasculare. Pe lângă faptul că este un agregator de trombocite. TXA $_{2}$ este un vasoconstrictor puternic.

Retardarea coagularii este importanta in transfuziile de sange, pentru a evita trombozele dupa interventie chirurgicala sau din alte cauze, pentru a preveni trombozele recidivante in flebite si embolism pulmonar . și pentru a

diminua propagarea cheagurilor în arterele coronare. Această întârziere poate fi realizată de agenți care inactivează trombina (heparina) sau de substanțe care împiedică formarea protrombinei în ficat (derivații de cumarină și derivații de fenilindadionă).

Deși heparina este un anticoagulant util, are aplicații limitate. Multe dintre anticoagulantele utilizate astăzi au fost dezvoltate în urma descoperirii dicumarolului. un anticoagulant prezent în trifoiul dulce stricat. Acești compuși sunt eficienți pe cale orală, dar există o perioadă de întârziere de 18 până la 36 de ore înainte ca ei să mărească semnificativ timpul de coagulare. Heparina, în schimb, produce un efect anticoagulant imediat după injectarea intravenoasă. Un dezavantaj major al heparinei este că singura cale terapeutică eficientă este parenterala .

Dicumarolul și compușii înrudiți nu sunt antagoniști ai vitaminei K în sensul clasic. Ele par să acționeze interferând cu funcția vitaminei K în celulele hepatice, care sunt locurile de sinteză a factorilor de coagulare, inclusiv protrombina. Aceasta prelungește timpul de coagulare prin scăderea cantității de protrombină activă biologic din sânge.

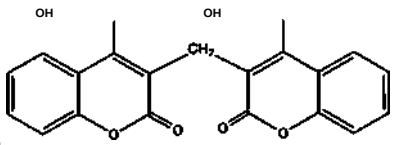
Descoperirea că dicumarolul și compușii înrudiți au fost concurenți reversibili potenți ai proprietăților de stimulare a coagulării vitaminei K (deși la niveluri ridicate dicumarolul nu este inversat de vitamina K) a condus la dezvoltarea compușilor anti-vitamina K, cum ar fi fenindiona, care a fost proiectat în parte conform conceptelor metabolit-antimetabolit. Compușii activi din seria fenilindadionc sunt caracterizați printr-un fenil, un fenil substituit sau o grupare difcnilactil în poziția 2. O altă cerință pentru activitate este gruparea ceto în pozițiile I și 3, dintre care una poate forma tautomerul enol. Un al doilea substituent, altul decât hidrogenul, în poziția 2 previne acest tautomerism ceto-enol . iar compușii rezultați sunt ineficienți ca anticoagulanți .

PRODUSE

Sulfat de protamina, USP. Sulfatul de protamină are un efect anticoagulant, dar dacă este utilizat în cantitatea potrivită, contracarează acțiunea heparinei și este folosit ca antidot pentru aceasta din urmă în cazuri de supradozaj. Se administrează intravenos într-o doză care depinde de circumstanțe.

Dicumarol, USP. Dicumarol. 3,3'-metilenbis[4-hidroxicoumarină]. este o pulbere cristalină albă sau cremoasă, cu un miros slab, plăcut și un gust ușor amar. Este practic insolubil în apă sau alcool, ușor solubil în cloroform și se dizolvă ușor prin soluții fixe.

alcaline. Efectele după administrare necesită 12 până la 72 de ore pentru a se dezvolta și persista timp de 24 până la 96 de ore după întrerupere.

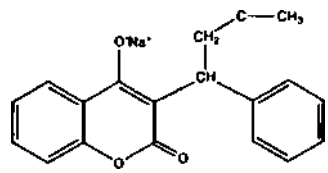


Dicumarol

Dicumarolul este utilizat singur sau ca adjuvant al heparinei în profilaxia și tratamentul coagularii intravasculare. Se utilizează în tromboflebita postoperatorie, embolul pulmonar, ocluzia acută embolică și trombotică a arterelor periferice . și tromboflebită idiopatică recurentă. Nu are niciun efect asupra unui embol deja format, dar poate preveni în continuare coagularea intravasculară. Deoarece rezultatul trombozei coronare acute depinde în mare măsură de extinderea cheagului și de formarea trombilor murali în camerele inimii, cu embolizare ulterioară, dicumarolul a fost utilizat în această afecțiune. De asemenea, a fost administrat pentru a opri gangrena iminentă după degerături. Doza, după determinarea timpului de coagulare a protrombinei, este de 25 până la 200 mg. în functie de marimea si starea pacientului. Medicamentul se administrează pe cale orală sub formă de capsule sau tablete. În a doua zi și după aceea, acesta poate fi administrat în cantități suficiente pentru a menține timpul de coagulare a protrombinei la aproximativ 30 de secunde. Dacă ar trebui să apară hemoragii, se injectează o doză de 50 până la 100 mg de menadionă bisulfit de sodiu, completată de o transfuzie de sânge.

Warfarină de sodiu, USP. Warfarină de sodiu. Sare de sodiu 3-(a-acetonilbenzil)-4-hidroxicocumarină (Coumadin. Panwarfin). este o pulbere albă, inodoră, cristalină, cu gust ușor amar; este ușor solubil în cloroform și solubil în alcool sau apă. O soluție de 1% are un pH de 7,2 până la 8,5.

În virtutea potenței sale mari, warfarina sodică la început a fost considerată nesigură pentru utilizare la om și a fost folosită foarte eficient ca rodenticid, în special împotriva șobolanilor- La nivelul de dozare adecvat, totuși, poate fi utilizată la om, în special pe cale intravenoasă.



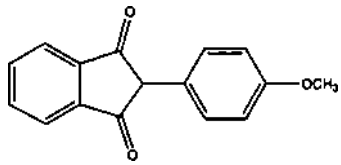
Wafarină de sodiu (Coumaefin)

Warfarină de potasiu, USP. Warfarină de potasiu. 3-(o-

sare de potasiu acctonilbenzil)-4-hidroxicocumarină (Atrombina-K). este ușor absorbit după administrare orală,

iar o hipoprotrombinemie terapeutică este produsă în decurs de 12 până la 24 de ore după administrarea a 40 până la 60 mg. Această sare este interschimbabilă terapeutic cu warfarina de sodiu.

Anisindione, USP. Anisindiune. 2-(/>-mctoxifcnil)-1,3-indandionă. 2-(p-anisil)-l,3-indandiunc (Miradon). este un congen *p*- metoxi al fenindioncului. Este o pulbere albă, cristalină, ușor solubilă în apă, fără gust și bine absorbită după administrare orală.

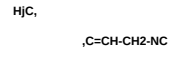


Anisindione
(Miradon)

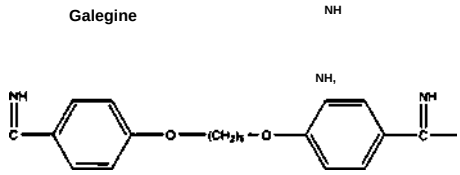
În cazurile în care urina poate fi alcalină, poate fi detectată o culoare portocalie. Acest lucru se datorează produselor metabolice ale anisindionei și nu este hematurie.

AGENȚI HIPOGLICEMICI SINTETICI

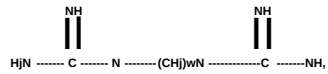
Descoperirea că anumiți compuși organici vor scădea nivelul zahărului din sânge nu este recentă. În 1918. s-a demonstrat că guanidina scade nivelul zahărului din sânge. Descoperirea că anumiți tripanozomi au nevoie de multă glucoză și vor muri în absența ei a fost urmată de descoperirea că galegina a scăzut nivelul zahărului din sânge și a fost slab tripanocid. Acest lucru a condus la dezvoltarea mai multor agenți tripanocide foarte activi, cum ar fi bisamidinele, diizotioureele, bisguanidele . si altele. Sintalina (tripanocid la 1:250 milioane) și pentamidina sunt exemple remarcabile de agenți tripanocid foarte activi. Synthalin scade nivelul zahărului din sânge în condiții normale, depancreatizate. și animale complet aloxanizate . Acest lucru se poate datora activității oxidative reduse a mitocondriilor . rezultând din inhibarea mecanismelor care promovează simultan fosforilarea ADP și stimulează oxidarea de către nicotinamidă adenin dinucleotidă (NAD) în ciclul acidului citric. Isetionat de hidroxistilbamidină. USP. este folosit ca agent antiprotozoar.



Galegine



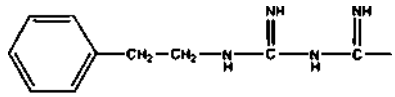
Pentamidină



sinttalină

În 1942. s-a constatat că p-aminobcnzcncsulfonamidoisopnipylthiadia zoic (o sulfonamidă antibacteriană) produce hipoglicemie. Aceste rezultate au stimulat cercetările pentru dezvoltarea agenților hipoglicemianți sintetici, dintre care mulți sunt utilizați în prezent.

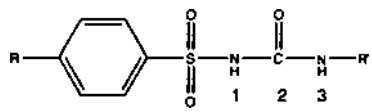
Sulfonilureele au devenit disponibile pe scară largă în 1955 pentru tratamentul diabetului zaharat de călugăriță-ketusis-prune și sunt încă medicamentele de elecție. O a doua clasă de compuși, biguanidcs. în pielea unui singur medicament, fenformină. este folosit din 1957. Phcnformin a fost retras din I). S. piata, insa, deoarece provoaca acidoza lactica, din care au fost raportate decese.



Phenformin

Sutfonytureas

Sulfonilureele pot fi reprezentate prin următoarea structură generală:



Aceștia sunt derivați de uree cu o grupare arilsulfonil în poziția I și o grupare alifatică în poziția 3. Grupul alifatic. R', conferă proprietăți lipofile moleculului . Activitatea maximă rezultă când R' este format din trei)» șase atomi de carbon, ca în clorpropamidă. tolbutamidă și acetohexamidc. Grupările arii de la R' dau în general compuși ionici. Gruparea R de pe inelul aromatic influențează în primul rând durata de acțiune a compusului. Tolbutamida dispare destul de rapid din fluxul sanguin, fiind transformată în compusul carboxi inactiv, care este eliminat rapid. Clorpropamida, însă, este metabolizată mai lent și persistă în sânge mult mai mult timp.

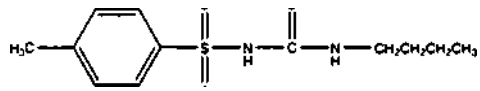
Mecanismul de acțiune al sulfonilureelor este de a stimula eliberarea de insulină din funcționarea Ş celulele pancreasului intact. În absența pancreasului, nu urăsc niciun efect semnificativ asupra glicemiei. Sulfonilureea poate avea alte acțiuni, cum ar fi inhibarea secreției de glucagon și acțiunea la situsurile intracelulare postrccptor io în creșterea activității insulinei.

Pentru o vreme, tolbutamida, clorpropamida și acctohev amidc au fost singurii agenți hipoglicemianți orali. Ulterior . o a doua generație a acestor medicamente a devenit disponibilă. Deși nu prezentau o nouă metodă de scădere a nivelului de glucoză din sânge, erau mai puternice decât medicamentele existente. Glipizida și gliburida sunt agenții hipoglicemianți orali de a doua generație.

Indiferent dacă sunt hypugh orale de prima sau a doua generație,

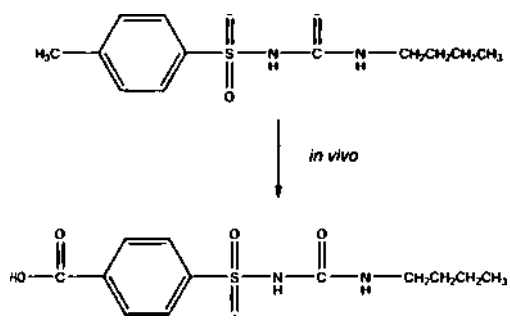
medicamente cemice, acest grup sau agenți rămâne un adjuvant valoros al terapiei la pacienții cu diabet cu debut la adulți. Prin urmare, sulfonilureele nu sunt indicate în diabetul cu debut juvenil.

Tolbutamidă, USP. Tolbutamidă. l-butil-3-(p-tolil-sulfonyDurca (Orinase), apare sub formă de pulbere albă, cristalină, insolubilă în apă și solubilă în alcool sau alcali apos. Este stabilă în aer.



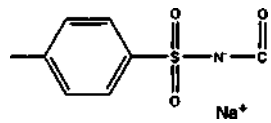
Tolbutamidă
(Orinase)

Tolbutamida este absorbită rapid la pacienții diabetici receptivi. Nivelul zahărului din sânge atinge un minim după 5 io 8 ore. Este oxidat rapid in vivo la l-butil-3-(p-carboxifenil)sulfonilureе, care este inactivă. Metabo lite este liber solubil la pH urinar; dacă urina este puternic acidifiată, totuși, ca în cazul utilizării acidului sulfosalicilic ca precipitant proteic, se poate forma un precipitat alb de acid liber.



Tolbutamida trebuie utilizată numai atunci când pacientul diabetic este un adult sau prezintă diabet oncologic la adulți, iar pacientul trebuie să respecte restricțiile alimentare.

Tolbutamidă de sodiu, USP. Tolbutamida sodică, l-butil-3-(p-lo!ilsulfonil)ureea monosodică (Orinase Diagnosiic), este o pulbere albă, cristalină, liber solubilă în apă, solubilă în alcool și cloroform și foarte puțin solubilă în eter.

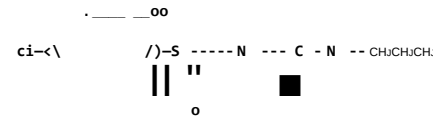


Tolbutamidă de sodiu

Această sare solubilă în apă a tolbutamidei este utilizată intravenos pentru diagnosticarea diabetului mcllitus ușor și a adenoamelor cu celule insulare pancreatice funcționale. Pulberea uscată sterilă este dizolvată într-un val steril pentru injecție pentru a obține o soluție limpede, care apoi trebuie administrată în intervalul l.

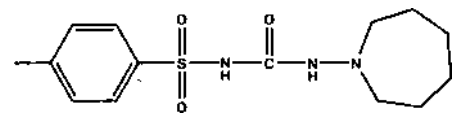
oră. Principala cale de descompunere este p-lolucnc sulfonamidă de butilamină an sodiu.

Clorpropamidă, USP. Clorpropamida, l-[(p-clor fenil)-sulfonil]-3-propiluree (Diabincse), este o pulbere albă, cristalină, practic insolubilă în apă, solubilă în alcool. și puțin solubil în cloroform. Va forma săruri solubile în apă în soluții bazice. Acest medicament este mai rezistent la conversie la metaboliți inactivi decât tolbutamida și. ca urmare, are o durată de acțiune mult mai mare. Un studiu a arătat că aproximativ jumătate din medicament este excretat sub formă de taboliți. cu cea principală fiind hidroxilată în poziția 2 a lanțului lateral de propil." După controlul nivelului de zahăr din sânge, doza de întreținere este de obicei pe un program de o dată pe zi.



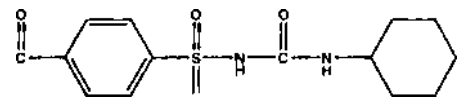
Clorpropamida
(Dlabinese)

Tolazamidă, USP. Tolazamidă. 1-(hexahidro-l/7-azcpin-l-il)-3-(p-tolilsulfonil)urca (Tolinaza). este un analog al tolbutamidei și este raportat că este eficient, în general , în aceleași circumstanțe în care tolbutamida este utilă. Tolazamida, totuși, pare a fi mai puternică decât tolbutamida și este aproape egală ca potență cu clorpropamida . În studiile cu tolazamidă radioactivă, cercetătorii au descoperit că 85% dintr-o doză orală a apărut în urină ca metaboliți mai solubili decât tolazamida în sine.



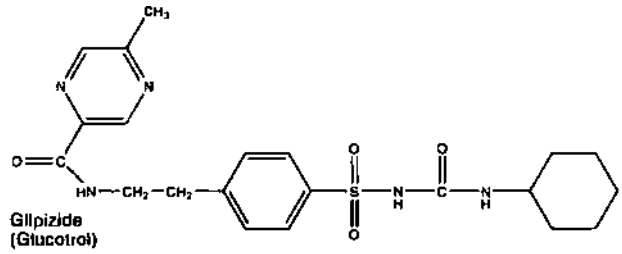
Tolazamidă (Tolinaza)

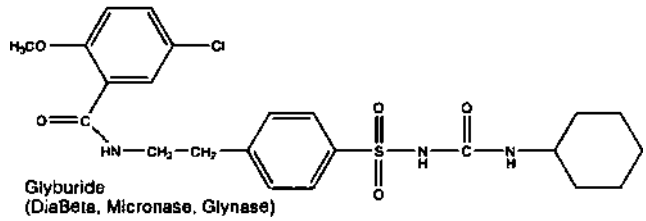
Acetohexamidă, USP. Acetohcxamida. l-|(p-acetil-fcnil)sulfonil|-3-ciclohcxylurca (Dymelor), este înrudit chimic și farmacologic cu tolbutamidă și clorpropamidă . Ca și celelalte sulfonilureе, acetohexamida scade nivelul zahărului din sânge, în primul rând prin stimularea eliberării insulinei endogene.



Aceloh examIde
(Dymelor)

Acetohcxamida este metabolizată în ficat într-o formă redusă, derivatul «•-hidroxietil. Acest metabolit, principalul la om, posedă activitate hipoglicemiantă. Acctohexamidc este intermediar între tolbutamidă și clor-





propamida în potența și durata efectului asupra nivelului de zahăr din sânge.

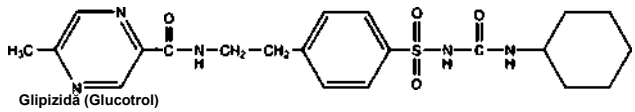
Glipizidă. Structural, glipizidă. l-ciclohexil-3-|[p-12-(metilpiraziiecarboxamido)etil]fenil | sulfonil] uree (Glucotrol). este un analog al ciclohexilsulfonilureei similar acctohcxamidei și gliburidei. Medicamentul este absorbit rapid la administrare orală. Timpul său de înjumătățire în scrum este de 2 până la 4 ore și are un efect hipoglicemiant care variază de la 12 până la 24 de ore.

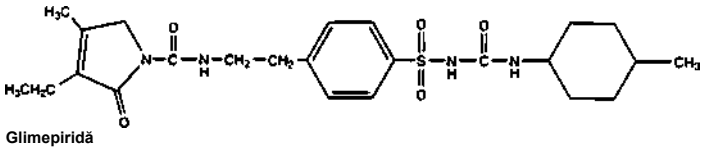
Gliburidă. Similar cu glipizida, gliburida, l-[|p-|2-(5-clor-o-anisamido)ctil]-fcnil)sulfonil]-3-ciclohexil-ureea (DiaBeta, Micronase, Glynase), este un agent hipoglicemiant oral de a doua generație. Medicamentul are o eliminare a timpului de înjumătățire de 10 ore, dar efectul său hipoglicemiant rămâne până la 24 de ore.

Glipizidă. Glipizidă. l-ciclohexil-3-||p-(2-(5-metil-pirazincarboxainido)ctil]fenil]sulfonil]uree (Gluco trol) este o pulbere alb murdar, inodor, cu un pK_a de 5,9. Este insolubilă în apă și alcooli, dar solubilă în greutate N NaOH de 0,1 ori mai mult decât 0,1 în greutate. puternic decât tolbutamida, efectele hipoglicemice maxime ale acestor doi agenți sunt similare. Se absoarbe rapid la administrare orală, cu un timp de înjumătățire de 2
până la 4 ore, în timp ce efectele hipoglicemiante variază de la 12 la 24 de ore. Metabolizarea glipizidei se face în general prin oxidarea inelului ciclohexan la metaboliții p-hidroxi și m-hidroxi. Un metabolit minor care apare în implică derivatul /V-acelil, care rezultă din acetilizarea aminei primare în urma hidrolizei sistemului amidic de către enzimele amidaze.

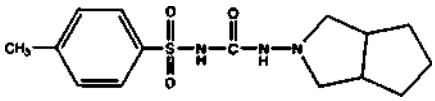
Glimepiridă. Glimepiridă. 1-|[p-12-(3-etil-4-mtil-2-oxo-3-pirolin-l-carboxamido)ctil]fenil]sulfonil)-3-(/rans-4-mctilciclohcxil)uree (Amaril). este foarte asemănător cu glipizida, cu excepția inelelor lor heterociclice. În loc de inelul pirazinic găsit în glipizidă, glimepirida conține un sistem pirolidin. Este metabolizat primaril) prin oxidarea lanțului lateral alchil al pirolidinei, cu o cale metabolică minoră care implică acetilarea aminei.

GUdazidă. Din punct de vedere chimic, gliclazidc, l-(3-azabicydo [3.3.0]oct-3-il)-3-p-tolilsulfonilureea (Diamicron), este foarte asemănătoare cu tolbutamidei, cu excepția inelului heterociclic biciclic găsit în gliclazidă. Pirolidina își mărește lipofilitatea față de cea a tolbutamidei, ceea ce îi crește timpul de înjumătățire. Chiar și așa. p-metilul este susceptibil la aceeași soartă metabolică oxidativă ca cea observată pentru tol butamidă. și anume va fi metabolizat într-un acid carboxilic.

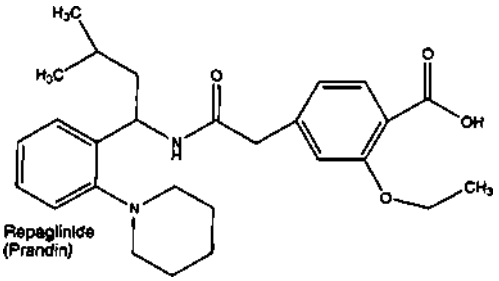




Glimepiridă
(Amaryl)



Gllclazkfe (Diamicron)



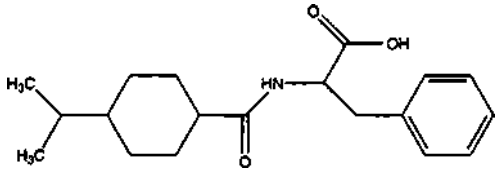
■onsutfoniluree—Metaglinide

Metaglinidele sunt agenți hipoglicemianți orali nonsulfonilureici utilizați în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (diabet zaharat non-insulino-dependent. NIDDM). Acești agenți tind să aibă un debut rapid și o durată scurtă de acțiune. La fel ca sulfonylurcas. acestea induc eliberarea de insulină din >8 celule pancreatice funcționale. Mecanismul de acțiune al metaglinidelor. cu toate acestea, diferă de cel al sulfonilureelor. Mecanismul de acțiune este prin legarea de receptori specifici din membrana celulară, ceea ce duce la închiderea canalelor K' dependente de ATP. Blocarea canalului K* depolarizează membrana celulară /3, ceea ce duce, la rândul său, la afluxul de Ca, la creșterea Ca intracelular [si] la stimularea secreției de insulină. Din cauza acestui mecanism diferit de acțiune față de sulfoniluree, există două diferențe majore între aceste clase de agenți aparent similare. Primul este că metaglinidele provoacă producția de sulfonilure mult mai rapidă decât sulfoniluree. Nietaglinidele ar trebui luate în timpul meselor, deoarece pancreasul va produce insulină într-o perioadă mult mai scurtă. A doua diferență este că efectele metaglinidelor nu durează atât timp cât efectele acestei clase par să dureze mai puțin de 1 oră, în timp ce sulfonilureele continuă să stimuleze producția de insulină pentru câteva ore hipoglicemie.

Hepaglinidă. Rcpaglinidă. (+)-2-etoxi-4-[N-]3- melil-l(S)-(2-(l -pipcridiny l) fenil (butil (carbamoy l- metil (acid benzoic (Prandin).) reprezintă o nouă clasă de agenți hipoglicemianți orali nonsulfoniluree. Cu debut rapid și cu o durată scurtă de acțiune trebuie luate de meoxidare. CYP 3A4 și acidul carboxil pot fi conjugați cu compuși inactivi. Mai puțin de 0,2% este excretat nemodificat de către rinichi, ceea ce poate fi un avantaj pentru pacienții vârstnici care suferă de insuficiență renală

mia. rezultând tremurături. dureri de cap, transpirații reci, anxietate și modificări ale stării mentale.

Nateglinidă. Deși nateglinidă. N-(4-izopropil-ciclohexancarbonil)-D-fenilalanina (Starlix), aparține metaglinidelor. este un derivat de fenilalanină și reprezintă un nou medicament în managementul diabetului de tip 2.

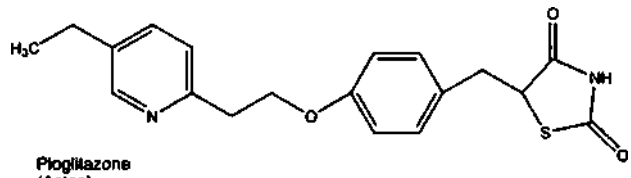


Nateglinidă
(Starlix)

Tiaxolindlone

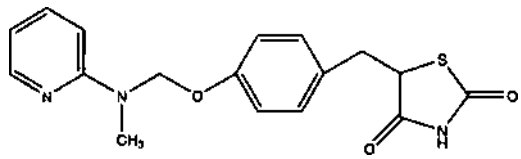
Tiazolindionele reprezintă o nouă clasă de agenți hipoglicemici nonsulfonilureici pentru tratamentul NIDDM. La fel ca sulfonylurcas. utilizarea acestor agenți necesită un pancreas funcțional care poate secreta cu succes insulină din celulele *fi* . Deși insulina poate fi eliberată în niveluri normale din celule, sensibilitatea periferică la acest hormon poate fi redusă sau lipsită. Tiazolidindionele sunt agoniști foarte selectivi pentru receptorul-y (PPARy) activat de proliferatorul peroxizomal. care este responsabil pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în primul rând prin îmbunătățirea sensibilității la insulină în mușchi și țesutul adipos. În plus, acestea inhibă gluconeogeneza hepatică. Acești agenți normalizează - metabolismul glucozei și reduc cantitatea de insulină necesară pentru a obține controlul glicemic. Sunt eficiente doar în prezența insulinei.

Kosiglitazonă. Rosiglitazonă. (±)-5-[(4-(2-(metil-2-piridinilamino)ctoxi |fenil(mctil)-2,4-t hiazolidindionă



Pioglitazone
(Actos)

(Avandia), este un solid alb până la aproape alb cu valori pK $_u$ de 6,8 și 6,1. Rosiglitazonc este ușor solubil în etanol și o soluție apoasă tamponată cu pH 2,3; solubilitatea scade odată cu creșterea pH-ului în intervalul fiziologic. Molecula are un singur centru chinil și este prezentă ca partener de rasă. Chiar și așa, enantiomerii sunt indistingubili din punct de vedere funcțional din cauza interconversiei rapide.

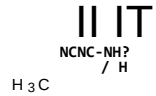


RosIglltazone (Avandia)

Pioglitazonă. **Pioglitazonă. (±)-5-[|4-[2-(5-etil-2-piridinil)ctoxi]fenil]mctil|-2,4-liazolidindiona(Actos), este o pulbere cristalină, albă, inodoră, care trebuie transformată într-o sare, cum ar fi clorhidratul său, înainte de a avea solubilitate în apă. Deși molecula conține un centru chiral, compusul este folosit ca amestec racemic . Acest lucru se datorează în primul rând interconversiei in vivo a celor doi enantiomeri. Astfel, nu există diferențe în activitatea farmacologică a celor doi enantiomeri.**

Bisguanidine

Metformină. **Metformină. Clorhidratul de MM-dimetilimidodicarbonimidic diamidc (Glucophage), este un bisguani dine. Această clasă de agenți este capabilă să reducă absorbția zahărului din tractul gastrointestinal. De asemenea, pot scădea gluconeogeneza în timp ce cresc absorbția de glucoză de către mușchi și celulele adipoase. Aceste efecte, la rândul lor, duc la scăderea nivelului de glucoză din sânge. Spre deosebire de sulfonilurcas. aceștia nu sunt agenți hipoglicemianți, ci mai degrabă pot acționa ca antihiperglicemici. Această diferență de nomenclatură se datorează incapacității acestor agenți de a stimula eliberarea de insulină din pancreas. Adesea, metformina este administrată concomitent cu non-sulfoniluree pentru a îmbunătăți eficacitatea acelor agenți.**

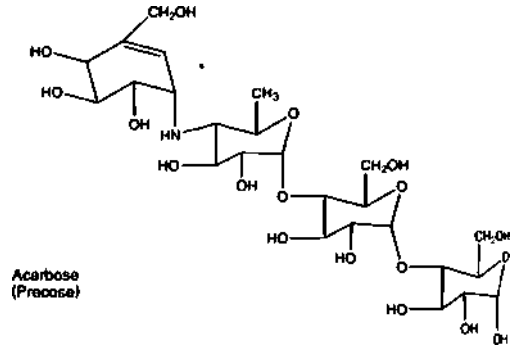


Metformină (Glucophage)

""Inhibitori de glucozidază

Enzima «-glucozidaza este prezentă la marginea intestinului subțire și este responsabilă de scindarea carbohidraților dictatori și de facilitarea absorbției lor în organism. Inhibarea acestei enzime permite ca mai puțini carbohidrați din dietă să fie disponibili pentru absorbție și. la rândul său, mai puțin disponibil în sânge după masă. Proprietățile inhibitoare ale acestor agenți sunt cele mai mari pentru glicoamilasc. urmat de su crose. maltaza, respectiv dextranază. Deoarece acestea nu măresc secreția de insulină atunci când sunt utilizate ca monoterapie, hipoglicemia nu reprezintă, în general, o problemă atunci când se utilizează acești agenți.

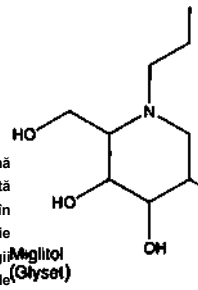
acarboză. **acarboză. O4.fr-didcoxi-4-||(IS.4R5S.K)- 4.5.6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexcn-1 -il] atnino|«-o-glucopiranozil-(1.4)-0-ao-glucopiranozil-(1.4)-o-glucopiranozil-(1.4)-o-glucozac-oligozoc natural -charide. care se obține din microorganismul *Actin oplanes ntahensis.* Este o pulbere albă până la aproape albă care este solubilă în apă și are un pK $_a$ de 5,1. După cum s-ar putea aștepta, afinitatea sa pentru a-glucozidază se bazează pe faptul că este o polisacidă pe care enzima încearcă să o hidrolizeze. Acest lucru permite acarbozei să acționeze ca un inhibitor competitiv, care, la rândul său, reduce absorbția intestinală a amidonului, dextrinei și disa charide.**



Acarbose
(Precose)

Miglitol. **Miglitol. 1-(2-hidroxietil)-2-(hidroxi-melil)-[2/?-(2a.3/3.4a.5/?)]-piperidină (Glyset). un derivat de dezoxinojirimicină, este cunoscut din punct de vedere chimic ca 3,4,5-piperidinctriol. Il este o pulbere albă până la galben pal care este solubilă în apă, cu un pK $_u$ de 5,9. În structura chimică, acest agent este foarte asemănător cu un zahăr, azotul heterociclic servind ca înlocuitor izosteric al oxigenului zahărului. Această caracteristică permite recunoașterea de către a-glucozidază ca sub-**

strate. Acest lucru are ca rezultat inhibarea competitivă a enzimei și întârzie absorbția carbohidraților complecși din tractul gastrointestinal.

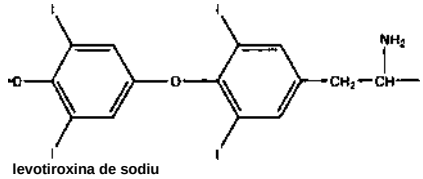


Miglitol (Glyset)

HORMONI TIROIDIENI

Substanța tiroidiană deshidratată și degresată a fost folosită de mulți ani ca terapie de substituție în deficiențele glandei tiroide . Se știe acum că eficacitatea întregii glande depinde de conținutul său de tireoglobulină. Aceasta este o globulină care conține iod. Tiroxina a fost obținută ca derivat cristalin de Kendall [71] ' de la Clinica Mayo în 1915. Ea a arătat aproape aceeași acțiune ca întreaga substanță tiroidiană . Mai târziu, tiroxina a fost sintetizată de Harington și Barger în Anglia. [77] Studiile ulterioare au arătat că a existat un hormon care conțin iod și mai puternic, care este acum cunoscut sub numele de triiodotironină. Dovezile indică acum că roxina ta poate fi forma de depozitare a hormonului, în timp ce triiodotironina este forma circulantă. Un alt punct de vedere este că în sânge, tiroxina este legată mai ferm de fracțiunea globulină decât este triiodotironina, care poate intra apoi în celulele țesuturilor.

Ievotiroxină de sodiu, USP. Levotiroxină sodică. 0-(4-hidroxi-3,5-diiodofeni 1)-3,5-di iodo-2-ty rosinc sarea monosodica, hidrat (Synthroid. Letter. Lcvoxine. Le void), este sarea de sodiu a izomerului *levo* al tiroxinei, care este un principiu fiziologic activ obtinut din hrana animalelor domestice tiroidiene . De asemenea, este preparat sintetic. Sarea este o pulbere galben deschis, fără gust, inodor. Este higroscopic, dar stabil în aer uscat la temperatura camerei. Il este solubil în hidroxizi alcalini. 1:275 în alcool și 1:500 în apă, pentru a da un pH de aproximativ 8,9.



Ievotiroxina de sodiu
(Synthroid. Letter, Lovoxine, LevoW)

Levotiroxina sodică este utilizată în terapia de substituție a funcției tiroidiene scăzute (hipotiroidism). În general, a doza de 100/eg de levotiroxină sodică este echivalentă clinic cu 30 până la 60 mg de Tiroidă USP.

Liotironina de sodiu
(Citomel)

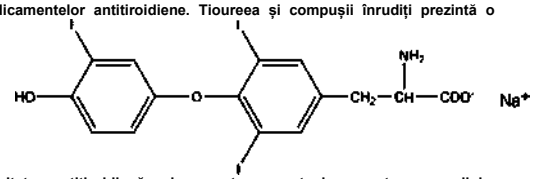
Liotironina de sodiu, USP. Liotironina de sodiu. Sare monosodică *de O-* (4-hidroxi-3-iodofenil)-3,5-diiodo-t.-tiroxină (Cylomel). este sarea de sodiu a L-3.3'.5-triiodolhironinei. Il apare ca un lighl-lan. pulbere cristalină inodoră, care este ușor solubilă în waler sau alcool și are o rotație specifică de + 18 până la 22° într-un amestec de HCl diluat și alcool.

Liothyronine sodium apare in vivo logelher cu levo thyroxine sodium; il are aceleasi activitati calitative ca tiroxina bul este mai activa. Il este absorbit cu ușurință de la trad gazlrointesiinal, este curățat rapid din fluxul sanguin. și are proteinele plasmatice mai slab decât tiroxina, probabil din cauza grupării hidroxil fenolice mai puțin acidă.

Utilizările sale sunt aceleași cu cele ale levotiroxinei sodice, inclusiv tratamentul insuficienței metabolice, infertilității masculine . si anumite afectiuni ginecologice.

MEDICAMENTE ANTITIROIDE

Hipertiroidismul (producția excesivă de hormoni tiroidieni) necesită de obicei intervenție chirurgicală, dar înainte de operație pacientul trebuie pregătit prin eliminarea prealabilă a hipertiroidismului prin utilizarea medicamentelor antitiroidiene. Tioureea și compușii înrudiți prezintă o

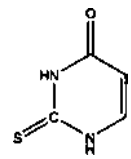


activitate antitiroidiană, dar sunt prea toxice pentru uz clinic. Medicamentele mai utile sunt derivații de 2-ihiouracil și un derivat de 2-tioimidazol strâns înrudit. Toate acestea par să aibă un mecanism de acțiune similar (adică prevenirea iodării precursorilor tiroxinei și triiodotironinei). Principala diferență a compușilor constă în toxicitatea lor relativă.

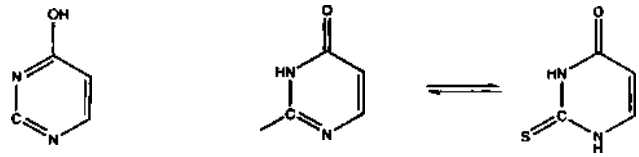
Thiourea

Acești compuși sunt absorbiți bine după administrarea orală și excretați prin urină.

2-tiouracilii. 4-chelo-2-tiopirimidine. sunt, fără îndoială , compuși tautomerici și pot fi reprezentați după cum urmează:

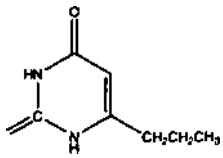


2-Thlouracil



Aproximativ 300 de structuri înrudite au fost evaluate pentru activitatea antitiroidiană, dar dintre acestea, numai 6-alchil-2-tiouracilii şi structurile strâns înrudite posedă activitate clinică utilă. Cel mai grav efect advers al terapiei cu tiouracil este agranulocitoza.

Propiltiouracil, USP. Propiltiouracil. 6-propil-2-tiouracil (Propacil), este o pulbere stabilă, albă, cristalină, cu gust amar. Este uşor solubil în apă, dar uşor solubil în soluţii alcaline (formare de sare).



Propiltiouracil (Propacil)

Acest medicament este util în tratamentul hipertiroidismului. Există o întârziere a apariţiei efectelor sale, deoarece propil tiouracil nu interferează cu activitatea hormonilor tiroidieni deja formaţi şi stocaţi în glanda tiroidă. Această perioadă de întârziere poate varia de la câteva zile la săptămâni, în funcţie de starea pacientului. Necesitatea a trei doze la intervale egale pe o perioadă de 24 de ore este adesea subliniată, dar dovezile indică acum că o singură doză zilnică este la fel de eficientă ca dozele zilnice multiple în tratamentul majorităţii pacienţilor cu hipertiroidie. [7, 1]

Metimazol, USP. Metimazol, l-metilimidazol-2-tiol (Tapazol), apare sub formă de pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă, cu un miros caracteristic şi este liber solubilă în apă. O soluţie apoasă 2% are un pH de 6,7 până la 6,9. Ar trebui să fie ambalat în recipiente bine închise, rezistente la lumină.

CAP 3

Metimazol (Tapazol)

Metimazolul este indicat în tratamentul hipertiroidismului . Este mai puternic decât propiltiouracilul. Efectele secundare sunt similare cu cele ale propiltiouracilului. Ca şi în cazul altor medicamente antitiroidiene, pacienţii care utilizează acest medicament trebuie să fie sub supraveghere medicală. De asemenea, ca şi celelalte medicamente antitiroidiene, timazolul este cel mai eficient dacă doza zilnică totală este subdivizată şi administrată la intervale de 8 ore.

REFERINŢE

1. Robinson. B. H Adv. Medicament. Res. 10:93. 1975.
2. Aronow. WS: Am. Hean J. 84:273. 1972.
3. Sonncnblick. IL. Ross. J.. Jr. şi Braunwuld. E.: Ain. J. Cardiol. 22 328. 1968.
4. IgnoiTo. LJ, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 218:739. 1981.
5. Taxa lisch. M.: Eur. Heart J. 14(Suppl. I): 123. 1993.
6. Needlectnan. P.: Da. Rev. Pharmacol. Toxicol. 16:81. 1976.
7. Chung. SJ şi Fung. H. L: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 253:614.1990 8. Fusari. SA: J. Pharm. Şase. 62:123. 1973.
9. Fusari, SA: J. Pharm. Şase. 62:2012. 1973.
10. McCall. D.. şi al.: CurT. Probl. Cardiol. 10:1. 1985.
11. Hcschlcr. J. şi colab.: Eur. J. Biochim. 165:261, 1987.
12. Beridge. MJ: Da. Rev. Biochim. 56:159. 1987.
13. al Doilea. PA şi van Mecl. JC: Prog. Pharmacol. 5:1.1982
14. Atkinson, J., şi colab.: Naunyn Schmeidbergs Arch. Pharmacol. 337:471. 1988.
15. Smith. HJ şi Briscoe. MG. J. Mol. Cardiol celular. 17:709. 1985
16. Sanguinetti, MC. şi Kass. RS: Citează. Res. 55:336, 1984.
17. Roscnkirchcn,R..elul.: Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 310 69. 1979,
18. Triggle. DJ. Antagonişti de calciu. În: Antomxxio. PN (ed.).Cunlii> Farmacologie vasculară. a 3-a ed. New York. Raven Press. 1990.
19. Vaughan Williams. EM: În Sandoe E.. Flensted-Jansen. E . şi Olesen. KH (eds.). Simpozion despre aritmii cardiace. Sodcrtalje. Suedia. B. Astra. 1970, p. 449-472.
20. Vaughan Williams, EM: J. Clin. Pharmacol. 24:129. 1984.
21. Anchetatorii CAPS: Am. J. Cardiol. 61:501, 1988.
22. Woosley, RL: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 31:427. 1991.
23. Campbell, TJ: Cardiova.se. Res. 17:344. 1983.
24. Yool, AJ: Mol. Pharmacol. 46:970. 1994.
25. Hondcghcm. LM. şi Katzung. BG: Anul. Pr. Pharmacol Toxi col. 24:387, 1984.
26. Frumos. CA. şi Shang. DG: Clin. Pharmacol. Exp. Acolo. 14:82) 1973.
27. Koch-Wester. J.: Ann. NY Acad. Şase. 179:370. 1971.
28. Grădină. EV. şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 19:339, 1976.
29. Elson, J., ct al.: Clin. Pharmacol. Thcr. 17:134. 1975.
30. Belfer, B.. şi colab.: Am. J. Cardiol. 35:282. 1975.
31. Mai mare. TJ şi Jaffe. CC: Hm. J. Cardiol. 27:82. 1971.
32. Hollunger, G.: Acta Pharmacol. Toxicol. 17:356, l960.
33. Helfant. RH. ct al.: Am. Heart J. 77:315. 1969.
34. Beckett. AH şi Chiodomcrc. EC: Postuniversitar. Med. J. 53 (Suppl D; 60, 1977.
35. Anderson. JL. Zidar. JW. şi Roger. MD: Circulation 57:655. 1978.
36. Guchlcr. J. şi colab.: Am. J. Cardiol. 55:807, 1985.
37. Saeki. T.. ct al.: Eur. J. Pharmacol. 261:249. 1994.
38. Groshncr, K.. şi colab.: Br. J. Pharmacol. 102:669. 1991.
39. Hi. JT. Duh. HJ şi Burgess. ED: Clin. Farmacocinetică 21.1. 1991.
40. Olsson. SB. Brorson, L.. şi Vamauskas. E.: Br. Heart J. 35:1255 1973.
41. Kannan. R.. ct al.: Clin. Pharmacol. 31:438. 1982.
42. Witt. DM. Ellsworth. AJ şi Lcvcrsee. JH: Anu. Phurmacother 27:1463. 1993.
43. Nadcrmanee. K.. ct al.: Circulation 66:202, 1982.
44. Papp. JG. şi Vaughan Williams. EM: Br. J. Pharmacol. 37:3Mi 1969.
45. Boyer. EW. Barză. C.. şi Wang. RY: Int. J. Med. Toxicol. 2001: 4: 16.
46. Salam, JJ şi Brooks. RR: Cardiol. Drug Rev. 15:137-156. IW
47. Tigcrstcdt. R.. şi Bergman. PG: Scand. Arc. Physiol. 8:223. ISW
48. Pagină. F.. şi Helmer. OA: J. Exp. Med. 71:29. 1940.
49. Skggs. L. ci al.: J. Exp. Med. 99:275. 1954,
50. Shapiro, R,. şi Riordan, JF: Biochemistry 23:5225, 1984.
51 Ehlers. M. R„ şi Riordan.JF: Biochemistry 30:7118. 1991.
52 Vakil, R.: Br. Hean J. 11:350. 1949.
51. Hess. S. M, Shore, PA şi Brodie. PP: Br. J. Pharmacol. Exp. Acolo. 118:84, 1956.
M Kirshner. N.; J. Biol. Chern. 237:2311, 1962.
55. von Euler. U. S.. şi Lishajko. F.: Int. J. Neurophannacol. 2:127. 1963.
56. Muller. JM. Schlittler. E.. şi Brin. H. J.: Experientia 8:338. 1952.
57. U'Pnchard. D.. ct al : Eur. J, Pharmacol. 50:87. 1978.
58. Langer. S. Z.. şi Cavern. I.: Hypertension 2:372, 1980.
59. Starke, K.. şi Monte!, H.: Ncuropharmacology 12:1073, 1973.
60. Meisheri. K. D.: Vasodilatatoare cu acţiune directă. În Singh. B. J., ct al. teds.). Farmacologie cardiovasculară. New York. Churchill Livingstone. 1994. p. 173..
61 Brut. F„ Druey. J. şi Meier. R.: Experientia 6:19, 1950.
62. Zacest, R.. Kwh-Wesesr. 1: Clin. Pharmacol. 13:4420, 1972.
63. Pagină. I. H., ct al.: Circulation 11:188, 1955.
64. Bucătar. N. S.. Canale de potasiu: Structură. Clasificare. Funcţie şi potenţial terapeutic. New York. John Wiley & Sons. 1990, p. 181.
65. DuCharme. DW, cl al.' Pharmacol. Exp. Acolo. 184:662. 1973.
66. Irvy. R. 1., şi colab.: Circulation 69:325, 1984.
67. Levy, R. I.- Ann. Rev. pr. Pharmacol. Toxicol. 47:4 1977.

68. Munnisto, P.T. , cl al.: Acta Pharmacol. Toxicol. 36:353. 1975.
69. Kcsamemi. YA şi Grundy, SM : JAMA 251:2241, 1984.
70. Atmch, RF, şi colab.: J. Lipid Res. 24:588,
71. Stcntlo. J., cl al.: Proc. Natl. Acad. Sei. U. SA 71:2730,
72. Jackson, CM. şi Suttie, JW: Prog. Hematol. 10:3 1978.
73. Triplett, DA (cdJ: Platelet Function. Chicago. Societatea Americană de Patologie Clinică. 1978).
74. Hamberg, M„ el al.: Proc.Natl.Acad.U.S.Sei.SA 71 : 345,1974.
75. Thomas, R. C şi Ruby, RW: J. Med. Chctn. 15:964, 1972.
76. Kendall, EC: JAMA 64:2042, 1915.
77. Harrington, C. R. şi Barger, C.: Biochcm. J. 21:169, 1927.
78. Greer. MA şi Meihoff. WC: N. Engl. J. Med. 272:888, 1965.

CAPITOLUL 20

Agenți anestezici locali

GARETH THOMAS

Anestezicele locale sunt medicamente de blocare care, atunci când sunt administrate local în concentrația corectă, „blochează" nervii care transportă impulsurile nervoase în zonele locale ale corpului. Nu blochează atingerea grosieră sau mișcarea, iar acțiunea este reversibilă. Metoda lor de administrare este guvernată de proprietăți precum toxicitatea, stabilitatea, durata de acțiune, solubilitatea Waler, permeabilitatea membranei și punctul de aplicare, în timp ce modurile lor de acțiune (vezi sub titlul. Mecanismul de acțiune) depind de solubilitatea lor în lipide. pK_a . vasodilatație și caracteristici de legare a proleinei.

Deși este administrat local, medicamentul poate exercita un efect sistemic datorită transportului în sânge de la locul de administrare către alte zone, cum ar fi inima și sistemul nervos central (SNC). Aceste efecte sistemice, care depind de concentrația anesteziculuI local în sânge, sunt de obicei sedare și amețeli, dar pot apărea și neliniște, greață și anxietate. Concentrațiile plasmatice mari pot duce la convulsii, chiropidie. și comă cu depresie respiratorie și cardiacă.

Anestezicele locale sunt folosite pentru a atenua durerea cauzată de o mare varietate de situații. Sunt utilizate în stomatologie, în oftalmologie, în operații chirurgicale minore inclusiv endoscopie . și în ameliorarea durerii în condiții medicale insolubile . cum ar fi tumorile care cresc la nivelul coloanei vertebrale. Anestezicele locale sunt, de asemenea, utilizate local pentru ameliorarea temporară a durerii de la mușcăturile de insecte, arsuri și alte tipuri de răni de suprafață. Sunt deosebit de eficiente atunci când sunt utilizate pe membranele mucoase, cum ar fi gura, vaginul sau rectul

DEZVOLTAREA ISTORICĂ

Începutul căutării modalităților de a ameliora durerea este pierdut în trecut. Oamenii au folosit exorcismul religios, hipnotismul, acupunctura, hipotermia, compresia nervoasă și medicamentele. Fiecare dintre aceste metode a avut perioadele sale de popularitate, iar cele mai multe sunt încă folosite într-o formă sau alta. Dezvoltarea modernă a utilizării medicamentelor pentru inducerea anesteziei locale a început probabil la mijlocul secolului al XIX-lea. Cu toate acestea, se crede că cea mai timpurie utilizare înregistrată a hipotermiei ca anestezic local este de către Larrcy. Chirurgul șef al armatei lui Napoleon în timpul retragerii de la Moscova. El a înregistrat că amputațiile efectuate la temperaturi sub zero au avut o rată de supraviețuire a pacientului mai mare decât cele efectuate în condiții mai calde . Mai târziu în secol. Thompson a raportat că eterul a acționat ca un agent frigorific atunci când este turnat pe piele. Aceste observații au rămas latente până în 1848, când Amott a raportat că a folosit vezica de porc umplută cu gheață zdrobită pentru a atenua durerea cauzată de inciziile făcute în piele. Aceasta a fost urmată de încercările nereușite ale lui Snow de a găsi o modalitate viabilă de a utiliza refrigerarea ca anestezic local. Succesul a fost realizat în cele din urmă de către protejatul său Richardson, care a înlocuit apa de colonie în spray-ul cu eter Eau-de- Cologne, introdus pe atunci recent. Astfel s-au atins temperaturi care au permis efectuarea unei intervenții chirurgicale minore. Richardson și alți lucrători au îmbunătățit eficiența procedurii utilizând distilat de petrol, apoi bromură de etil și, în cele din urmă, clorură de etil. Succesul spray-ului Richardson l-a inspirat pe Koller să caute un anestezic local care să poată fi aplicat în siguranță pe ochi.

Koller s-a calificat în medicină în 1882 și s-a specializat în oftalmologie la Viena. Experiența sa ca chirurg oftalmolog l-a făcut din ce în ce mai conștient de necesitatea unui anestezic local care să poată fi utilizat în ochi. În 1884. în timp ce colabora cu Freud pentru a studia efectul cocainei asupra oboselii, un coleg a remarcat că medicamentul îi amorțea limba. Koller și Gaertner au investigat această afirmație și au descoperit că soluția apoasă adilută de clorhidrat de cocaină a provocat anestezie locală a corneei. Brellauer a prezentat rezultatele lui Koller pe bchulf-ul său la o întâlnire de oftalmologie la Heidelberg în septembrie 1884. întrucât Koller nu-și putea permite biletul de tren de la Viena la Heidelberg. Lucrarea Koller'* a dus la utilizarea imediată pe scară largă a cocainei în Europa și Statele Unite. Koller a recomandat, de asemenea, utilizarea cocainei ca anestezic local în ureche. operații la nas și la gât. La tei, însă, se știa puțin despre proprietățile sale care creează dependență.

În 1885. studiile de degradare efectuate de Camels și Gossin au sugerat că există unele asemănări structurale între cocaină și atropină. Acest lucru l-a determinat pe Ftlehnc de la Universitatea din Breslau (acum Wroclaw) din Polonia să determine dacă pinul atro a avut vreo activitate anestezică locală în ochi. Atropina a fost izolată din rădăcinile belladonei în 1831 de către Mein, un farmacist german. Filchne a descoperit că atropina are o activitate anestezică locală mică și este toxică, provocând iritații la dozele necesare oricărei activități. Mai devreme. Les sen a arătat că atropina poate fi împărțită în acid tropic și o bază azotată numită *tropină.* Mai târziu, în 1880. Ladenbure a sintetizat o serie de compuși* fiziologic activi, pe care i-a numit *tropeine.* prin esterificarea tropinei cu o san elie de acizi aromatici. Filehne a investigat acești analogi semisintetici ai atropinei pentru activitatea anestezică locală și a descoperit că homatropina (Fig. 20-la) era mai puțin iritantă în

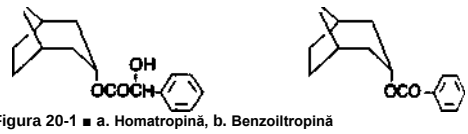


Figura 20-1 ■ a. Homatropină, b. Benzoiltropină

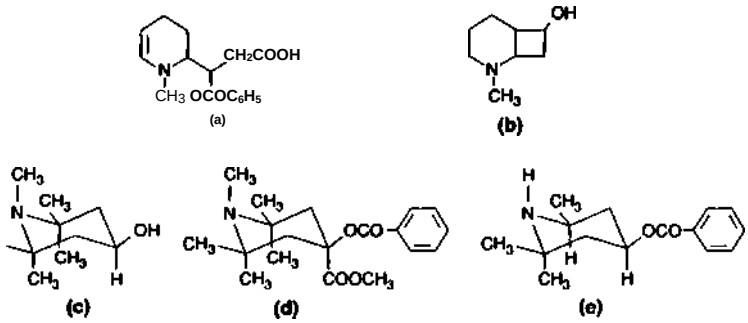


Figure 20-2 ■ The incorrect structures proposed for cocaine (a) and tropine (b) by Albert Einhorn and Georg Merling. Structures of methyltriacetone alkamine (c). *alpha-Eucaine* (d), and *beta-Eucaine* (e).

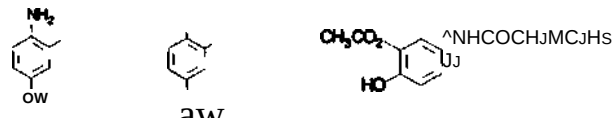
ochilor şi un anestezic local mai mare decât atropina, în timp ce benzoiltropina (Fig. 20-lb) a fost un anestezic local puternic, dar a provocat prea multă iritaţie pentru a fi de orice uz clinic. Identificarea unei grupări benzoil în structurile celor mai activi analogi de atropină şi, de asemenea, în cocaină, l-a determinat totuşi pe Filehne să nu fie activitatea derivaţilor benzoil ai qui nine, cinchonina. hidrocotarnina. si morfina. Rezultatele sale, care au fost publicate în 1887. au arătat că aceşti esteri benzoaţi au acţionat ca anestezice locale, dar mulţi au avut efecte secundare nedorite.

Până în 1888, efectele toxice şi de dependenţă ale cocainei au început să preocupe lumea medicală şi mulţi lucrători căutau un înlocuitor sigur. În 1892, Einhorn, [1] profesor de chimie la Universitatea din München, a sugerat o structură pentru cocaină (Fig. 20-2a) bazată pe structura tropinei propusă în 1883 de Merling [2] la Universitatea din Berlin (Fig. 2O-2b). Merling a decis, pe baza acestor structuri incorecte, să sintetizeze un analog benzoil care conţine doar un inel piperidinic. El a produs un compus a cărui structură a fost similară cu cea a analogului alcaminei metiltriacctonc slab activ al atropinei (Fig. 20-2c). A fost comercializat sub denumirea de alfa-Eucaină (Fig. 2O-2d), dar nu a fost popular . deoarece a provocat o senzaţie de arsură atunci când este aplicat pe ochi. A fost înlocuit rapid cu bcta-Eucaină (Fig. 20-2e). dar acest lucru a provocat şi iritaţia ochilor.

Einhorn, la realizarea succesului lui Mcrling cu benzoatul derivaţi de piperidină, au încercat să sintetizeze compuşi activi de benzoat pe baza inelului hexan mai simplu. Tezele lui de sin . care s-au bazat pe reducerea esterilor aromatici de benzoat, au eşuat, aşa că a decis să testeze un număr de esteri aromatici de benzoat neînrudiţi pentru activitatea anestezică locală. Unii s-au găsit că sunt activi, dar mai important . câţiva dintre fenolii formaţi prin hidroliza esterilor s-au dovedit, de asemenea, activi, iar în 1896. Einhorn a introdus Orthoform (ortocaina) în uz clinic. Problemele legate de producerea sa şi efectele sale secundare l-au determinat să introducă Orthoform New în 1897. Lucrarea lui Einhorn a fost importantă prin faptul că a dat primul indiciu că un ester benzoat nu era esenţial pentru anestezia locală.

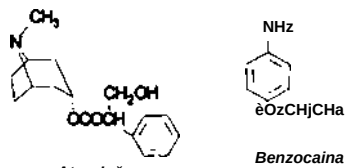
Deşi Ortoformele au avut relativ succes ca anestezice topice, solubilitatea lor slabă în apă le-a făcut nepotrivite pentru alte utilizări medicinale. în consecinţă. Einhorn a încercat să-şi îmbunătăţească solubilitatea în apă prin introducerea de lanţuri laterale alifatice care conţin aminc. El a argumentat că formarea clorhidratilor lor de amine ar îmbunătăţi solubilitatea Waler fără a face ca preparatul să fie prea acid. Unul dintre compuşii lui Einhorn. Nirvanin. a fost introdus în 1898. Activitatea lui a fost scăzută. şi trebuia folosit în doze mari, ceea ce a provocat efecte toxice.

În 1898, Willstatter a determinat structurile corecte atât ale atropinei, cât şi ale cocainei. A urmat acest lucru prin sintetizarea cocainei în 1901.

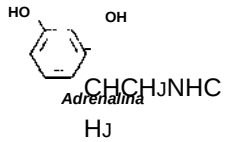


Ortoformă *Orthoform Nou* *Nirvanin*

aw



Atropină *Benzocaina*

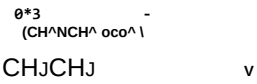


Adrenalina

Procaina

Succesul clinic al lui Einhorn cu ortoformele slab solubile în apă a dus la introducerea 4-aminobenzoatului de etil în uz clinic în 1902 sub denumirea de Anestcsine. Ulterior i s-a dat numele aprobat de benzocaină. Ritsert observase în 1890 că acest compus insolubil în apă i-a amorțit limba și, astfel, pentru a-și îmbunătăți solubilitatea în apă, a fost formulat ca clorhidrat. Deoarece aminele aromatice sunt baze slabe, totuși, soluția rezultată s-a dovedit prea acidă și el a ignorat utilizarea sa clinică.

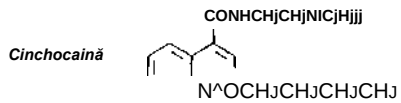
În 1902. Fourneau în Franța a proiectat un medicament a cărui structură a încorporat grupuri funcționale similare cu cele găsite în structura moleculei de cocaină. El nu a inclus însă inelul piperidinic, pe care l-a considerat responsabil pentru toxicitatea cocainei. Compusul său, pe care l-a comercializat sub numele de Stovaine, a fost primul anestezic local neiritant care putea fi administrat prin injecție și folosit ca înlocuitor sigur al cocainei. Ulterior, Stovaine a primit numele aprobat de amilocainc.



Amilocainâ

Lucrările anterioare din 1885 ale lui Corning în Statele Unite au arătat că efectul anestezic al cocainei poate fi sporit prin utilizarea garourilor pentru a împiedica transportul drogului de la locul aplicării. Acest lucru a crescut eficacitatea medicamentului și a permis utilizarea unor doze mai mici. Aplicațiile tehnicii garouului au fost însă limitate . În 1901), publicarea observației că extractele suprarenale au cauzat contractarea vaselor de sânge a dus la Braun să demonstreze că amestecurile de cocaină și extracte suprarenale erau mai eficiente decât cocaina singură. Izolarea adrenalinei, componenta activă a extractelor suprarenale și determinarea sa ulterioară a structurii l-au determinat pe Braun în 1904 să proiecteze un medicament bazat atât pe structura adrenalinei, cât și pe anestezicele locale ale lui Einhorn. A fost comercializat ca Novocainc și ulterior a primit numele aprobat de procaină. Procaina a dominat piața anestezicelor locale timp de o jumătate de secol și este încă în uz astăzi.

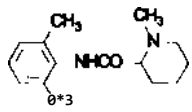
În următorii 30 de ani după sinteza procainei, un număr mare de compuși au fost testați pentru activitatea anestezică locală, dar nu a apărut niciunul important. Miescher. lucrând pentru Ciba în Elveția, a constatat, totuși, că unele dintre analogii de acetanilid pe care i-a sintetizat ca potentiali agenti antipiretici au prezentat si activitate anestezica locala. În 1931. opera sa sintetică a dus la producerea de cinchocainc (Nupcrcaine). un anestezic local cu acțiune prelungită, care a fost deosebit de util în anestezia rahidiană.



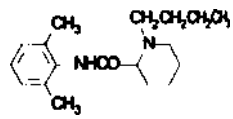
Cinchocainâ

Aproximativ în aceeași perioadă în care a fost dezvoltată cinchocaina, o investigație a structurii chimice a alcaloidului graminei la Universitatea din Stockholm a dus la Erdtman sintetizarea izomerului său, izogramina. Din fericire, Enllman a gustat izogramină și a constatat că limba i-a căzut. Realizând potențialul său, el a testat precursorul său cu lanț deschis și a constatat că prezenta și activitate anestezică locală. Pentru următorii 7 ani. Erdtman și studentul său Lofregen au sintetizat și testat compuși cu caracteristici structurale similare". Căutarea lor a fost răsplătită cu 57 de compuși mai târziu, prin descoperirea lignocainei (Lidocaină. Xilocaină). Acest medicament a fost comercializat în 1948 de către Astra în Suedia și, datorită acțiunii rapide, a naturii neiritante și relativ sigure, a devenit principalul anestezic local.

În 1957. oamenii de știință de la AB Bofors au înlocuit lanțul lateral amino terțiar aciclic al lignocainei cu o amină terțiană ciclică fără niciun alt motiv decât pentru a produce noi compuși. Această abordare irațională a condus la două anestezice locale utile, mepivacaina (Carbocaina) și bupivacaina (Marcain). Bupivaina a acționat îndelungat, producând blocuri nervoase timp de până la 8 ore.

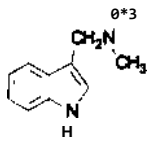


Mepivacaina

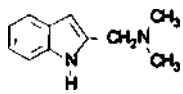


Bupivacaina

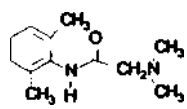
Un număr mare de compuși activi au fost acum sintetizati. dar lignocaina, procaina și mulți dintre compușii pre-195 [1] sunt încă în uz curent. În 1974. Hughes izolat și. în 1975, a determinat structurile durerii naturale.



Gramină 3-(dimetilaminometil)indol



Izogramină 2-(dlmetilaminometil)indol



Lignocaine

agenți de control, metionin-encefalin (met-enkephalin) și lcucin-enkephalin (leu-enkephalin). Izolarea acestor peptide și a altor peptide cu activitate similară a deschis o posibilă nouă rută structurală către sinteza agenților anestezici locali care nu a fost încă exploatat pe deplin.

H-Try-Gly-Gly-Phe-Leu(OH)

H-Try-Gly-Gly-Phe-Met(OH)

Leu-encefalina

Met-enkephalin

SISTEMUL NERVOS

Sistemul nervos este format din componente senzoriale și motorii . Componenta senzorială răspunde la diverse stimulări externe, pe care le transmite sub forma unui impuls nervos către SNC pentru interpretare. Componenta motorie a sistemului nervos transportă un semnal în fața SNC către partea corespunzătoare a corpului pentru a provoca răspunsul la stimulare. Unul dintre aceste răspunsuri este senzația cunoscută sub numele de durere. Acum se știe că impulsurile nervoase iau forma unui impuls electric. Dovezile experimentale sugerează că atât stimularea, cât și transmiterea unui impuls nervos pot fi blocate de acțiunea agenților anestezici locali. [4] În consecință, înțelegerea acestei acțiuni necesită o cunoaștere a structurii și acțiunii sistemului nervos.

Elementele de bază ale sistemului nervos sunt *celulele nervoase* sau *neuronii.* Asociate cu neuronii sunt *celulele gliale.* La om, sistemul complet conține peste 10 miliarde de neuroni și de aproximativ 10 până la 15 ori numărul de celule gliale. De la creier, *centrul de comandă* al sistemului nervos, este grupul de neuroni și celule gliale care formează măduva spinării. Creierul împreună cu măduva spinării formează SNC. Sistemul nervos periferic *(SNP) se extinde spre exterior din SNC.* Componentele motorii și senzoriale ale SNP sunt împărțite în sisteme somatice și vegetative. Sistemele somatice controlează funcțiile conștiente, cum ar fi mișcările fizice, în timp ce sistemele vegetative controlează funcțiile inconștiente. Sistemul vegetativ motor este denumit sistem nervos *autonom* sau *involuntar* [5] și controlează funcțiile corpului, cum ar fi respirația . digestia și bătăile inimii.

Neuronii primesc, conduc și transmit semnale electrice sub formă de curenți ionici. Un neuron tipic constă de obicei dintr-un corp celular central din care iradiază un număr de protuberanțe subțiri, asemănătoare ramurilor (Fig. 20-3). Aceste ramuri sunt de două tipuri, o singură ramură cunoscută sub numele de

axtm, care acționează ca un conductor al semnalelor din corpul celular și o

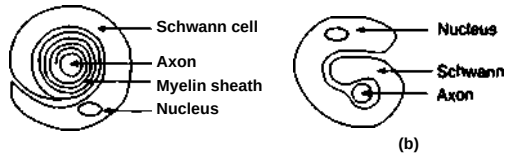


Figure 20-4 a Representations of myelinated (a) and unmyelinated (b) axons.

serie de alte ramuri separate cunoscute sub numele de *dendrite,* care acționează ca antene, primind semnale de la axonul altor neuroni. Atât axonii, cât și dendritele neuronilor pot prezenta o varietate uimitoare de ramificare, dar ramificarea axonilor este de obicei mai simplă. Ramurile terminale ale axonului se termină în *butoane sinaptice,* care sunt, de asemenea, cunoscute sub denumirea de *butoane terminale* sau *telondrie axonală.*

Axonul provine dintr-o zonă îngroșată a corpului celular numită *dealul axonului.* Membrana sa este compusă în principal din lipide și proteine și este cunoscută sub numele de *axalemă.* Mulți dintre axonii SNC și PNS sunt parțial acoperiți din apropierea dealului axonului până la butonul sinaptic de o teacă de *mielină* (axoni mieliniști), dar unii axoni nu au acest tip de acoperire (axoni nemielinizați). Învelișul de mielină a axonilor mielinizați PNS nu este continuă, dar este spart la intervale de aproximativ I-mm pentru a expune axolenima la fluidul extracelular. Aceste zone expuse, care au o lungime de aproximativ 1 *pm* , sunt cunoscute ca *nodurile lui Ranvier.* Distanța dintre noduri este adesea denumită distanța *internodală* .

Un segment al tecii de mielină PNS constă dintr-o singură celulă glială cunoscută sub numele de *celulă Schwann,* strâns înfășurată în jurul axonului, astfel încât să formeze mai multe straturi strâns legate ale aceleiași celule (Fig. 20-4a). În axonii nemielinizați, celulele Schwann pur și simplu înconjoară axonul și nu sunt înfășurate strâns în jurul acestuia (Fig. 20-4b). Teaca mielinică a SNC este o structură mult mai complicată. În toate cazurile, însă, principala funcție a mielinei este de a acționa ca un material izolator, izolând electric axonul de fluidul extracelular.

Un nerv este format din fibre nervoase mielinice sau nemielinice (Fig. 2O-5a). Aceste fibre nervoase constau din „lanțuri" de neuroni. Joncțiunea dintre neuronii adiacenți din lanț constă din butonul sinaptic al neuronului transmițător, separat printr-un spațiu de aproximativ 30 până la 50 nm, fie de dendrită, de dealul axonului, fie de corpul celular al celuilalt neuron. Acest

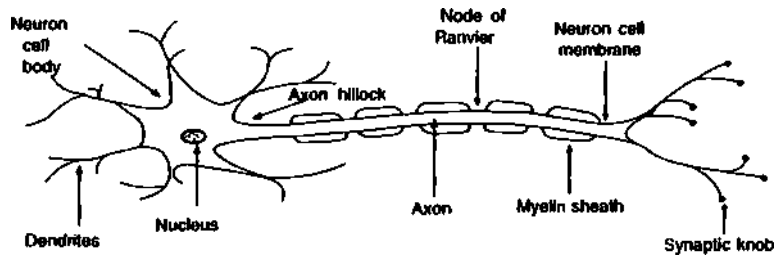


Figura 20-3 ■ Diagrama schematică a unui neuron. Reprezentarea varietății de ramificare întâlnită în den drites.

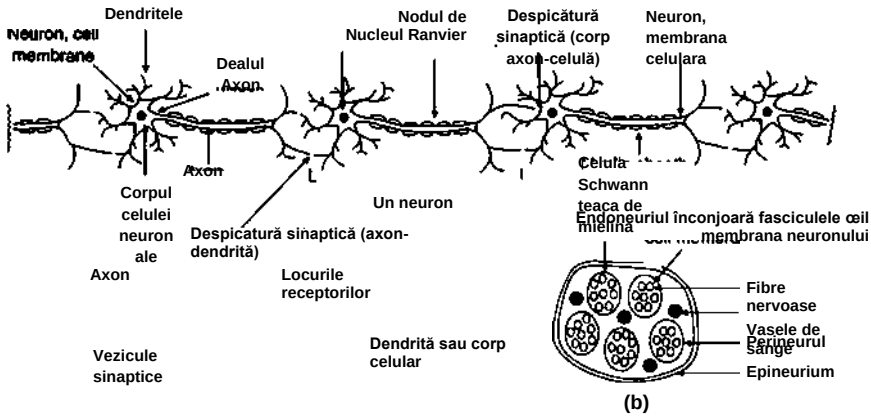


Figura 20-5 ■ **Reprezentări ale unei secţiuni de fibre nervoase (a) (reprodusă din Thomas. G.: Medicinal Chemistry. An Introduction Chichester. UK. John Wiley & Sons. 2000. cu permisiunea lui John Wiley & Sons, Ltd.) şi o secţiune transversală a unui nerv (b).**

decalajul este cunoscut sub numele de *despicatură sinaptică,* iar întreaga zonă în care are loc transmiterea şi recepţia impulsului de la un neuron la altul este cunoscută sub numele de *sinapsă.* Fibrele nervoase sunt închise în diferite straturi de ţesuturi de protecţie (Fig. 20-5b). De exemplu, într-un nerv spinal, fibrele nervoase individuale, fie ele mielinice sau nemielinice, sunt învelite într-un strat de ţesut conjunctiv protector cunoscut sub numele de *endoneurium.* Aceste fibre acoperite cu endoneuri sunt grupate în mănunchiuri cunoscute sub numele de *fascicule.* Fiecare fascicul este acoperit cu un strat de ţesut conjunctiv numit *perineur.* Nervul complet este format dintr-un număr de fascicule înglobate în ţesut prin care trec diverse vase de sânge, întreaga structură fiind acoperită de un strat de ţesut conjunctiv cunoscut sub numele de *epineuriuină.*

stimuli electrici, chimici şi mecanici . Ele transmit informaţiile furnizate de această stimulare sub formă de semnale electrice. Totuşi , natura precisă a informaţiilor transmise depinde de tipul de neuron. De exemplu, un *neuron motor* va transmite semnale electrice care provoacă contractarea unui anumit muşchi. În toate cazurile, semnalele iau forma unor modificări ale potenţialului electric prin membranele neuronale. În neuronii mielinizaţi, o modificare a potenţialului de membrană într-un nod al lui Ranvier va stimula modificări ulterioare într-un nod adiacent şi aşa mai departe; adică. o modificare a potenţialului electric la A stimulează o modificare a potenţialului electric al B. care la rândul său iniţiază o modificare a potenţialului electric la C şi aşa mai departe (Fig. 20 6). Procesul prin care schimbarea potenţialului sare de la un nod la altul este cunoscut sub numele de *conducere saltatorie.* Are ca rezultat mişcarea unui impuls electric care este denumit fie *impuls nervos* , fie *potenţial de acţiune* de-a lungul

Direcţia de mişcare a impulsului nervos

Figura 20-6 ■ **Reprezentarea transmiterii unui impuls nervos de-a lungul unei fibre neuronale prin conducere saltatorie.**

Axon

c > A r ---- T B r ----- 1 c c ----- 1

axonul. În nervii nemielinizaţi, modificarea potenţialului unei secţiuni a membranei stimulează o modificare a potenţialului unei secţiuni imediat adiacente a membranei. Aceste impulsuri nervoase sunt transmise sau conduse de-a lungul unui axon învelit cu mielină viteze de până la 120 m/sec sau mai mult, dar numai până la 10 m/sec în axonii nemielinizaţi. La neuronii mari, puterea impulsului nervos este menţinută b) un sistem automat de amplificare, dar mulţi neuroni mai mici nu au astfel de sisteme.

Dacă centrul unui axon este stimulat, impulsul nervos va fi transmis în ambele direcţii de-a lungul axonului respectiv (Fig 20-7). Sinapsa permite însă doar transmiterea impulsului de la axon la următorul neuron, adică într-o singură direcţie. În consecinţă, un impuls va călători doar într-o singură direcţie de-a lungul unui nerv Tibru.

În majoritatea celulelor, diferenţa de potenţial electric dintre suprafeţele interioare şi exterioare ale membranei celulare se datorează mişcării ionilor de-a lungul acelei membrane. [5] În toţi axonii, faţa interioară a membranei este partea negativă a diferenţei de potenţial, în mare parte din cauza excesului de anioni, cum ar fi ionii de clorură, care se găsesc în interiorul neuronului. Pentru o celulă în repaus (adică, o celulă care nu este supusă niciunei stimulări exterioare), acest potenţial electric este cunoscut sub numele de *potenţial de repaus* şi poate varia de la -20 la -200 mV, unde, prin convenţie, partea extracelulară a membranei este considerată a fi 0 volţi. Potenţialul de repaus al neuronilor este de aproximativ -70 mV. Potenţialul *de acţiune* al axonului este seria de modificări potenţiale care au loc atunci când axonul este stimulat. Microclcctrozi implantaţi în axon *(înregistrare intracelulară)* care stimularea provoacă o depolarizare iniţială a membranei cu aproximativ 20 mV. Aceasta este urmată de creşterea rapidă! potenţialul membranei la o valoare maximă de aproximativ +J! mV. Apoi se spune că membrana este *depolarizată.* Aceasta este urmată imediat de scăderea potenţialului înapoi către potenţialul de repaus *(repolarizare).* «Polarizarea depăşeşte potenţialul de repaus *(hiperpolarizare)* înainte de a reveni lent la potenţialul de repaus (Fig. 20-8). Creşterea şi scăderea rapidă a potenţialului se numeşte *spike ptuer, -*

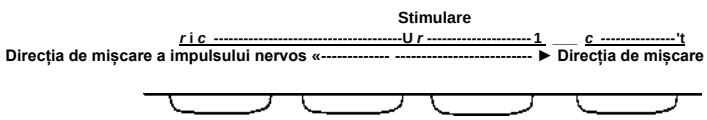


Figura 20-7 ■ Stimularea în centrul unui axon are ca rezultat transmiterea unui impuls nervos în ambele direcții.

țial, și punctul în care începe, *nivelul de tragere* sau *pragul vechi* al axonului. Nu este produs niciun potențial de acțiune dacă stimulul este sub potențialul de prag. Odată ce nivelul pragului este atins, totuși, potențialul de acțiune va apărea indiferent de puterea stimulului. În plus, amplitudinea acestui potențial de acțiune este independentă de intensitatea stimulantului. Se spune că potențialul de acțiune se supune *legea „tot-sau-nDthuig".*

Nervii periferici ai mamiferelor constau din mănunchiuri de neuroni ținuți împreună într-un înveliș fibros numit *epinetiriunt.* Modificarea potențialului pentru aceste sisteme este suma potențialelor de acțiune ale tuturor axonilor din sistem dacă se încearcă înregistrarea extracelulară. Fiecare axon din sistem are un potențial de prag diferit, astfel încât numărul de axoni declanșați va crește inițial odată cu creșterea intensității stimulului. În cele din urmă, toți axonii din nerv se vor declanșa și, în acest moment, creșterile ulterioare ale intensității stimulului nu vor provoca o creștere suplimentară a mărimii potențialului de acțiune. În fasciculele de nervi mixți, vor exista mai multe vârfuri în profilul potențialului de acțiune, totuși, - deoarece diferitele tipuri de fibre nervoase vor avea viteze de conducere diferite.

Potențialul electric de-a lungul membranei lipidice a unui axon se datorează în principal transportului de ioni anorganici mici, cum ar fi Ca^{2}*. N / A '. K'. și Cl", prin membrană prin transport activ sau pasiv. Transportul activ implică de obicei intervenția unei proteine purtătoare care transportă fizic ionul pe cealaltă parte a membranei. Poate apărea împotriva gradienților electrochimici și de concentrație de-a lungul membranei *(în sus).* Transportul pasiv are loc prin difuzia ionilor prin canale umplute cu apă (canale ionice) formate de proteinele integrale ale membranei care se deplasează la concentrație scăzută de la membrană la viteză de concentrație ridicată *(în jos).* de IO^{6} sau mai mulți ioni pe secundă, ceea ce este de 100 de ori mai rapid decât transportul pasiv al ionilor este de obicei în direcția opusă transportului activ

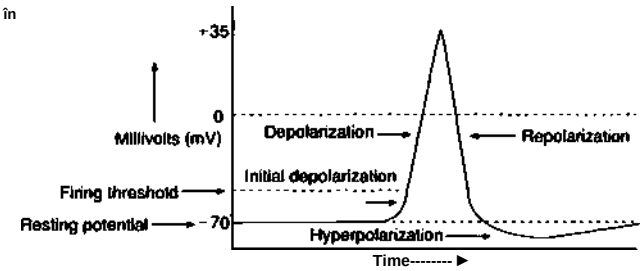
dintr-un axon prin transport pasiv, dar într-un axon prin transport activ. O mică mișcare a ionilor de-a lungul unei membrane poate duce la generarea de câmpuri electrice care sunt enorme după standardele macroscopice. De exemplu, transferul unei perechi de ioni per milion, cationul părăsind și anionul intră în neuron printr-o membrană, are ca rezultat un potențial electric de aproximativ 150.000 V cm^{1}.

Cea mai mare densitate a canalelor ionice Na* apare la nodurile lui Ranvier.*' Secțiunile internodale mielinizate ale neuronului conțin mult mai puține canale Na*. În plus, aceste regiuni internodale sunt izolate electric și, prin urmare, nu contribuie la potențialul de acțiune. În consecință, potențialul produs la nodurile lui Ranvier trebuie să fie suficient de puternic pentru a produce un efect de până la 1 mm distanță.

Canalele ionice sunt formate din grupuri de proteine integrale care merg de la o parte la alta a membranei. Canalele sunt selective, permitand trecerea anumitor ioni dar impiedicand trecerea altora. Acest lucru sugerează că părți ale canalului trebuie să acționeze ca un filtru selectiv. În plus, unele dintre canale nu sunt deschise permanent: modificările conformației proteinelor care formează canalul deschid și închid efectiv canalul ca și cum ar conține o poartă. Aceste *porți* se deschid de obicei pentru scurt timp ca răspuns la diferite modificări ale membranei, cum ar fi o modificare a tensiunii pe membrană (*canale dependente de tensiune)* sau legarea unui ligand la un receptor *(canale dependente de ligand).* Au fost descoperite peste 50 de tipuri de canal închis. [7]

Axolema este mai permeabilă la ionii K* decât la ionii Na'. Acești ioni difuzează în afara neuronului prin așa-numitele *canale de scurgere de potasiu,* a căror deschidere nu pare să necesite o schimbare specifică a membranei. Mișcarea ionilor K ' este determinată de concentrație; Ionii K' se deplasează din interiorul neuronului, unde concentrația este mare, către lichidul extracelular, unde concentrația este mai mică (Fig. 20-9a). Această tendință a ionilor K' de a se scurge din neuron *(condusă de gradientul de concentrație)* este echilibrată într-o oarecare măsură de o mișcare limitată a ionilor K* înapoi în neuron, atât prin difuzie prin canalele K*, cât și prin mecanisme active de transport, cum ar fi pompa de sodiu. Aceste

Figura 20-8 ■ Modificări ale potențialului electric observate în timpul unui impuls nervos.



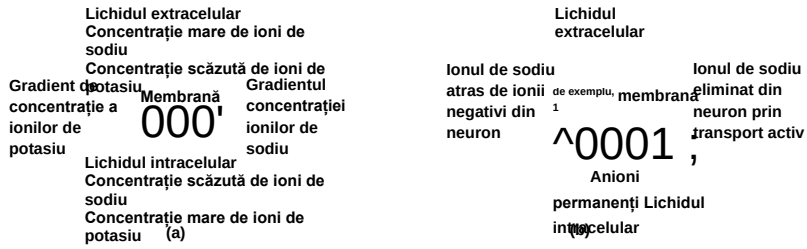

Lichidul extracelular
Concentrație mare de ioni de sodiu
Concentrație scăzută de ioni de potasiu
Gradient de concentrație a ionilor de potasiu
Membrană
Gradientul concentrației ionilor de sodiu
Lichidul intracelular
Concentrație scăzută de ioni de sodiu
Concentrație mare de ioni de potasiu
(a)
Lichidul extracelular
Ionul de sodiu atras de ionii negativi din neuron
de exemplu, membrana
Ionul de sodiu eliminat din neuron prin transport activ
Anioni permanenți
Lichidul intracelular
(b)

Figura 20-9 ■ a. Mișcarea ionilor de Na' și K' de-a lungul unei membrane din cauza diferențelor de concentrație . b. Atracția ionilor pozitivi într-o celulă prin atracție electrostatică și îndepărtarea lor prin transport activ

mișcările lui K' au ca rezultat o diferență de potențial de-a lungul membranei, care contribuie major la *potențialul de echilibru* care există între fețele opuse ale unei membrane biologice într-o celulă normală în repaus cu o pompă de sodiu pornită. Valoarea sa pentru un anumit ion atunci când sistemul este în echilibru și celula este în repaus poate fi calculată utilizând ecuația Nernst:

$$V = V_{i} - V_{o} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{o}}{C_{i}} \quad \text{(Ec. 20-1)}$$

unde V este potențialul de echilibru. V_{i} este potențialul intern . V_{o} este potențialul extern. Q este concentrația intenșială a ionului (mol dm ·'). C_{o} este concentrația externă a ionului (mol dm ■'), R este constanta gazului ideal, iar T este constanta F este temperatura (9° 84's). lomb), iar z este sarcina ionului.

Axolema unui neuron în repaus cu o pompă de sodiu pornită nu permite mișcarea liberă a ionilor de Na, chiar dacă conține canale specifice pentru aceștia. Dacă pompa de sodiu este oprită, totuși, concentrația de Na' începe să se acumuleze în celulă, deoarece membrana nu este complet impermeabilă la Na'. Ionii de Na' trec în celulă în josul gradientului de concentrație prin așa-numitele *canale ionice de sodiu,* ajutați de o atracție pentru anionii din celulă. Această mișcare spre interior a Na * neutralizează sarcinile negative ale unora dintre acești anioni și astfel reduce *(depolarizează)* potențialul membranei, ceea ce permite o concentrație mai mare a ionilor K' să părăsească celula (Fig. 2()-9b).

de Ca^{2+} se vor muta, de asemenea, într-o celulă, atrași de anionii prezenți permanent în interior și, de asemenea, se vor scurge din celule prin intermediul *cliannels de calciu.* În mod similar, sub corespunzătoare condițiile, ionii CF se deplasează în interior și în afara celulelor. Mișcarea ambilor ioni contribuie, de asemenea, la potențialul de membrană al celulei, care pentru o celulă în repaus poate varia de la -20 la -200 mV. Cu cât o membrană este mai permeabilă la un anumit ion, cu atât potențialul de membrană se apropie mai mult de potențialul de echilibru al ionului respectiv.

Depolarizarea inițială a neuronului (Fig. 20-8) a fost. Hodgkin și Huxley au arătat în 1953 că se datorează mișcării crescute a Na' în neuron, care este urmată aproape imediat de mișcarea crescută a ionilor K' în afara neuronului. În consecință, se crede că canalele ionice închise ale neuronilor sunt responsabile pentru transmiterea potențialelor de acțiune care transportă informații către și dinspre corpul celulei nervoase. Se crede că potențialul de acțiune este declanșat de o stimulare care determină deplasarea momentană a potențialului nient -brană al unei mici secțiuni a membranei la o valoare mai puțin negativă *(depolarizarea membranei lite).* Acest lucru determină deschiderea canalelor Na' din această secțiune a membranei , ceea ce permite Na' să intre în celulă. Acest proces depolarizează și mai mult membrana, până când potențialul de acțiune Ilie atinge o valoare critică (*pragul de ardere!.* când declanșează deschiderea unui număr mare de canale de Na* adiacente, astfel încât ionii de Na* Hood în axon. Acest proces continuă până când potențialul de membrană al acestei secțiuni de membrană atinge aproximativ + 60 m V. care este potențialul de echilibru al celulei) (calculat folosind Ec. 20-1, în acest moment, toate canalele Na' ale membranei ar trebui să fie permanent deschise, însă, nu se ajunge la această situație, deoarece fiecare canal are un mecanism de închidere automată care funcționează chiar dacă membrana celulară este încă depolarizată

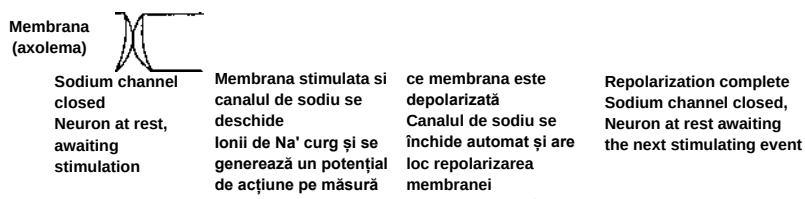

Membrana (axolema)
Sodium channel closed
Neuron at rest, awaiting stimulation
Membrana stimulata si canalul de sodiu se deschide
Ionii de Na' curg și se generează un potențial de acțiune pe măsură ce membrana este depolarizată
Canalul de sodiu se închide automat și are loc repolarizarea membranei
Repolarization complete
Sodium channel closed,
Neuron at rest awaiting the next stimulating event

Figura 20-10 ■ Ciclul modificărilor conformaționale care apar într-un canal de sodiu.

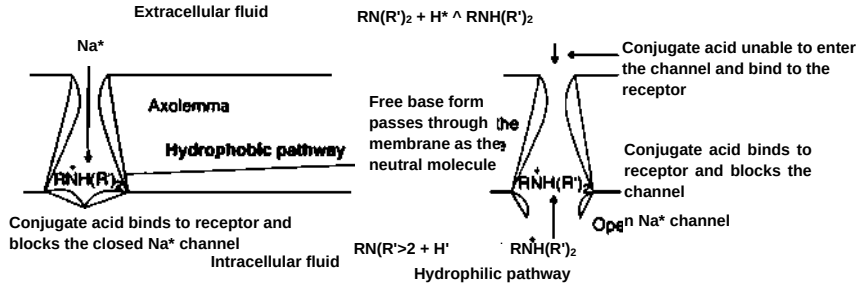

Extracellular fluid
RN(R')2 + H* ^ RNH(R')2
Na*
Axolemma
Hydrophobic pathway
RNH(R')2
Free base form passes through the membrane as the neutral molecule
Conjugate acid unable to enter the channel and bind to the receptor
Conjugate acid binds to receptor and blocks the channel
Open Na* channel
Conjugate acid binds to receptor and blocks the closed Na* channel
Intracellular fluid
RN(R'>2 + H'
RNH(R')2
Hydrophilic pathway

Figura 20-12 a Reprezentare a mecanismului de acțiune al anestezicelor locale în blocarea canalelor de sodiu închise și deschise.

receptor. Aceasta este o glicoproteină care constă din cinci proteine integrale. Există aproximativ 20.000 per mm2 [din] acești receptori în locurile sinapselor celulelor musculare. Atunci când două molecule de acetilcolină se leagă de receptor, ele provoacă o schimbare în formarea proteinelor care deschide canalul. Canalul are un grup de reziduuri de aminoacizi încărcate negativ la intrarea sa, despre care se crede că împiedică trecerea ionilor negativi. Diametrul său este de aproximativ 0,65 nm. deci va permite trecerea ionilor pozitivi precum Na *. K* și Ca2 ˙. În celulele musculare. Ionii de Na [+] sunt principalii contribuitori la modificarea potențialului membranei (—30.000 de ioni per canal per milise cond). Ionii de Ca* au o contribuție mică, deoarece concentrația lor extracelulară este mult mai mică decât cea a ionilor de Na [+], în timp ce pentru ionii K *, scurgerea aproape echilibrează mișcarea spre interior determinată de gradient de tensiune.

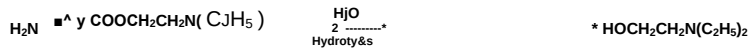
MECANISMUL DE ACȚIUNE

Lucrările experimentale au arătat că locul principal al acțiunii anestezice locale este pe membrana celulară. Anestezicele locale nu par să aibă un efect apreciabil asupra lichidului intracelular *(axoplasmă).* Au fost prezentate diverse teorii pentru a explica mecanismul acțiunii. [1] "Multe dintre acestea postulează prevenirea conducerii și formarea unui potențial de acțiune prin blocarea totală sau parțială a canalelor ionice de Na *. Se crede că blocarea se realizează fie prin molecula medicamentului care provoacă un blocaj fizic în canal, ca un dop într-o sticlă, fie prin molecula medicamentului care distorsionează canalul. Dacă sunt suficiente canale de sodiu, potenţialul de sodiu nu ar fi blocat, nu ar exista o modificare semnificativă a potenţialului de membrană. Conducerea potențialului de acțiune de-a lungul neuronului ar fi prevenită. Blocarea conducerii ar preveni automat eliberarea [neurotransmițătorului] la nivelul site-ului presinaptic. Shanes" a sugerat în 1958 că anestezicele locale au acționat

prin creșterea presiunii de suprafață a membranei celulare, ceea ce ar duce la închiderea canalelor ionice. În 1968, Metcalfe și Burgen [12] au propus că impulsul nervos a fost blocat de tulburarea de creștere a medicamentelor a membranei, care a cauzat distorsiunea canalelor ionice. Cu toate acestea, pe baza lucrărilor mai multor grupuri de cercetare (Ritchie [1] " în 1975. Hille [14] în 1980. Strichartz. [15] în 1980 și Strichartz și Rit chie [13] în 1985). se crede acum că principalul mecanism al acțiunii anestezice locale este asociat cu blocarea canalelor de sodiu- 12.20-12. în 1981. că receptorul pentru acțiunea de blocare pare să fie la jumătatea canalului de sodiu. Lucrările lui Schneider și Dubois [9] în 1986 au indicat că benzocaina blochează două tipuri diferite de canale de sodiu. dintre blocurile impuse de agenții anestezici locali au indicat că există cel puțin două locuri de acțiune a agenților anestezici locali și nu unul în intrarea interioară a canalului, așa cum a propus anterior de Hille. Munca lor a susținut, de asemenea, ideea unei intrări interne largi în canal, dar o intrare externă restrânsă. Această intrare internă a fost suficient de mare pentru a permite trecerea moleculelor organice, dar intrarea externă a fost suficient de mică pentru a preveni pătrunderea moleculelor organice cu o singură grupare metil. A fost, totuși, suficient de mare pentru a permite intrarea cationilor divalenți, cum ar fi [Ca24] și [Co24]. Observațiile făcute de Moczydlowski și colab. au fost susținute de lucrările lui MacIver și Roth [16] (1987) asupra unui singur neuron izolat (receptorul de întindere a racilor), care a sugerat, de asemenea, existența unor situsuri de receptor care pot discrimina între structurile diferitelor anestezice. Aceste deducții au fost susținute de cele ale lui Elliot și colab. [17] în 1987. care au concluzionat din investigația lor privind inhibarea curentului de sodiu în axonul de calmar gigant de către benzocaină că există cel puțin două locuri pentru acțiunea medicamentului.

O caracteristică importantă a anestezicelor locale în uz clinic este faptul că structurile lor includ grupări amine terțiare care coexistă în echilibru cu acidul conjugat la pH fiziologic:

RN(R'), Local anesthetic (neutral molecule) H* RNH(R')j Conjugate acid



Procaine **4-Amlnobenzoic acid** **Diethylaminoelhanol**

Studii experimentale efectuate de Narahashi și Fra-tier [1] * în 1971 și Strichartz. iar Ritchie [15] în 1985 a indicat că locul de acțiune al anestezicelor locale este accesibil doar din interiorul neuronului. În consecință, pe măsură ce moleculele neutre traversează membranele mai ușor decât moleculele încărcate . medicamentul trebuie să traverseze membrana în forma sa neîncărcată înainte de a putea intra și bloca canalul ionic. Odată ajuns în interiorul neuronului, dovezile experimentale sugerează că acțiunea medicamentului se datorează în principal formei sale încărcate și că legarea sa de receptor este dependentă de tensiune."" [19]

Analiza operei lui Strichartz. Hille și Ritchie au arătat că blocajul cauzat de mulți agenți anestezici locali depinde de numărul de canale deschise; cu cât numărul deschis este mai mare, cu atât blocul este mai mare. Acest lucru sugerează că activitatea agentului anestezic local depinde de intrarea acestuia în canal din interiorul neuronului („calea hidrofilă "). Cu toate acestea, blocurile pot apărea chiar dacă canalul nu este deschis. Acest lucru se explică prin faptul că agentul anestezic local intră în canal direct din membrană („calea hidrofobă"). Efectele relative ale acestor două căi par să depindă de solubilitatea în lipide a medicamentului, dar ambele par să contribuie la efectul de blocare.

Agenții anestezici locali sunt îndepărtați de la locul de aplicare prin sângele care curge prin țesuturi și prin memorie.
branele din zona de aplicare. Metabolismul are loc printr-o varietate de căi atât în plasmă, cât și în ficat. Agenții de tip ester precum procaina sunt fie eliminați prin hidroliză în plasmă, catalizați de esterazele plasmatice, fie în ficat, catalizați de esterazele hepatice specifice.

Acidul 4-aminobcnzoic (PABA) produs în această hidroliză inhibă acțiunea sulfonamidelor. Cu toate acestea, PABA este excretat în urină, parțial sub formă de porți de conju. Dietilaminoelhanolul este de asemenea excretat prin urină, dar aproximativ 70% este metabolizat de ficat. Anestezicele locale pe bază de amidă pot fi, de asemenea, hidrolizate de esteri din plasmă. dar viteza de hidroliză este de obicei mai lentă decât cea pentru agenții esteri corespunzători. În consecință, agenții anestezici locali amidici sunt mai susceptibili de a fi hidrolizați în ficat. Agenții anestezici locali amidici sunt, de asemenea, metabolizați prin oxidare și N-alchilare în ficat. De exemplu, lignocaina este metabolizată atât prin hidroliză, cât și prin N-dcalchilare (Fig. 20-13). Importanța ficatului în metabolismul anestezicelor locale pe bază de amidă înseamnă că utilizarea acestor agenți la pacienții cu afectare hepatică severă trebuie evitată, deoarece orice efecte toxice ale agentului anestezic local vor fi crescute din cauza unei rate reduse a metabolismului.

Livrarea agenților anestezici locali la ficat pentru mine tabolismul pare să fie legată de gradul lor de legare la

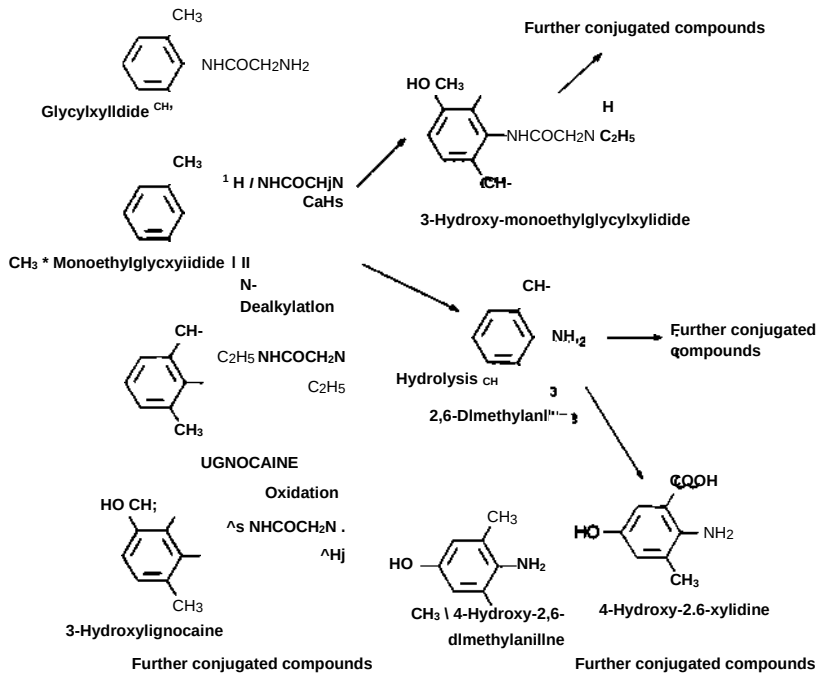


Figure 20-13 ■ Metabolism of lignocaine.

proteinele plasmatice. Lucrări experimentale de Tucker et al. (1970) au arătat că agenții anestezici locali pe bază de amidă se leagă mai ușor la proteinele plasmatice și tisulare decât agenții pe bază de esteri. Legarea prin pneuri a agenților pe bază de amidă implică adesea legarea anestezicului de glicoproteina «,-acide. Această legare este de obicei semnificativă, variind de la 55 la 95% din medicament. Cu toate acestea, mulți factori influențează concentrația proteinelor plasmatice; de exemplu, cancerul, fumatul și traumatismele scad concentrația proteinelor plasmatice, în timp ce contraceptivele orale cresc concentrația acestora. Concentrația proteinelor plasmatice poate fi, de asemenea, modificată în multe boli. Evident , aceste modificări vor influența cantitatea și viteza de livrare a anestezicului local la ficat, cu modificări ulterioare ale toxicității sistemice a medicamentului.

Eliminarea anestezicelor locale și a metaboliților acestora din ficat depinde de fluxul sanguin hepatic. Dacă acest flux este redus, poate duce la o creștere a concentrației agenților și a metaboliților acestora în organism atunci când se administrează doze mari pe perioade lungi. Această acumulare poate duce la o creștere a toxicității sistemice a agentului anestezic local. [2] "

ADMINISTRARE

Anestezie topică sau de suprafață [10 ' 21]

Aplicarea directă a unui agent anestezic local pe piele sau pe o membrană mucoasă blochează terminațiile nervoase senzoriale. Anestezicul local poate fi aplicat sub formă de lichid, spray, cremă, unguent sau gel. Se pare că forma folosită este adesea selectată subiectiv. De exemplu, în utilizarea agenților anestezici locali ca premedicație în copie endos gastrointestinală. pacienții au preferat spray-urile, deși gradul de anestezie a fost același pentru spray-uri și gargară.

Anestezie a membranelor mucoase ale urechii. nasul și gâtul sunt de obicei provocate de utilizarea soluțiilor apoase de săruri de tetracaină, lignocaină sau cocaină. Efectul vasodilatator al cocainei reduce sângerarea în procedurile chirurgicale. Cu toate acestea, toate anestezicele locale sunt absorbite rapid prin membranele mucoase, astfel încât utilizarea lor poate fi însoțită de un risc crescut de reacții sistemice toxice. Ca urmare, doza trebuie controlată cu atenție.

Anestezie prin infiltrare

O doză stabilită de anestezic local într-un sistem de solvent adecvat este injectată direct în zona corpului care urmează să fie anesteziată. Aceste zone variază de la piele până la țesuturi mai profunde. Cele mai frecvent utilizate anestezice locale pentru infiltrare sunt lignocaina, bupivacaina. si procaina.

Tehnica produce un grad bun de anestezie într-o zonă localizată fără a perturba funcțiile generale ale corpului. Cu toate acestea, utilizarea acestei tehnici poate necesita concentrații mari de anestezic pentru a obține gradul dorit de anestezie, cu o creștere concomitentă a riscului de reacții sistemice toxice.

Anestezie cu bloc Reid

A. Soluția de anestezic local se injectează subcutanat într-un punct adiacent zonei care urmează a fi anesteziată, deci

că blochează transmisiile nervoase către acea regiune. Anestezia bloc de câmp este produsă de aceleași medicamente utilizate pentru anestezia de infiltrație. Cu toate acestea, tehnica produce o regiune mai mare de anestezie cu o doză mai mică de anestezic local decât este cerută de tehnica de infiltrare.

Anestezie regională cu bloc nervos

Anestezia regională a blocului nervos este de obicei realizată fie prin injectarea anestezicului într-un sistem de solvent adecvat în nerv, fie prin infiltrarea anestezicului în țesutul din jurul unui nerv sau plex care furnizează regiunea care trebuie anesteziată. De exemplu, rahianestezia poate fi produsă prin injectare în lichidul cefalorahidian din spațiul subarahnoidian. Anestezia dentară se realizează prin inundarea zonei din jurul nervului prin injectarea anestezicului în țesutul adiacent. Agentul anestezic local utilizat pentru un bloc nervos depinde de nervul care urmează să fie blocat, de durata de timp în care este necesară anestezia și de starea medicală și fizicul pacientului. Durata de acțiune este de obicei prelungită prin utilizarea vasoconstrictoarelor, mai degrabă decât prin creșterea dozei. Această abordare reduce șansele ca medicamentul să se răspândească în regiunile care nu necesită anestezie.

Anestezie regională intravenoasă

Anestezia regională intravenoasă este utilizată pentru a anestezia o regiune mare, cum ar fi un membru. Anestezicul este injectat într-o venă adecvată dintr-un membru care a avut fluxul sanguin limitat de un garou. Eficiența și siguranța tehnicii depind de prevenirea fluxului arterial pe durata anesteziei. Lignocaina este frecvent utilizată pentru a produce anestezie regională intravenoasă, dar bupivacaina nu este aprobată în acest scop din cauza duratei sale lungi de acțiune.

Rahianestezie

Rahianestezia se realizează prin injectarea agentului anestezic în spațiul subarahnoidian din măduva spinării. Anestezicul actioneaza in principal asupra fibrelor nervoase :ind blocheaza regiunile dureroase ale corpului deservite de sectiunile maduvei spinarii afectate.

Anestezie epidurala

Medicamentul este injectat în spațiul epidural dintre vertebre și măduva spinării. Acest lucru amorțește nervii care duc la uter și zona pelviană și duce la ameliorarea durerii în timpul travaliului. Anestezia epidurală poate provoca uneori dureri de cap.

FACTORI CARE INFLUENŢEAZĂ EFICACITATEA ACŢIUNII ANESTEZICE

Susceptibilitatea neuronului la anestezie

Informațiile despre durere sunt transmise de fibrele C în mare parte nemielinice, în timp ce durerea ascuțită este transmisă de fibrele Ad mielinice. Sensibilitatea nervilor libers la anestezicul local pare să varieze în funcție de dimensiunea, tipul anatomic și gradul de conductanță al fibrei nervoase. În general, cel

ordinea de apariție a anesteziei locale cu creșterea concentrației de agent este adesea fibre mici nemielinizate > fibre mielinice mici > fibre mari. Cu toate acestea, această ordine este respectată cu strictețe în practică. Unele fibre mielinice sunt blocate cu concentrații mai mici de anestezice locale decât unele fibre nemielinizate, în timp ce fibrele mari sunt adesea blocate înaintea fibrelor mai mici. În plus, în munca experimentală, fibrele exterioare ale nervului sunt afectate mai întâi, indiferent de natura lor.

Lucrările experimentale ale lui Franz și Perry* [2] în 1974, susținute de lucrarea lui Chiu și Ritchie [23] în 1984, sugerează că blocarea diferențială a fibrelor nervoase depinde de lungimea axunului care trebuie expus la anestezicul local pentru a produce anestezie. Fibrele nervoase obturatoare au distanțe intermodale mai scurte și în stadiile incipiente ale anesteziei sunt complet expuse la anestezicul local, astfel încât acestea sunt mai ușor blocate decât fibrele mai lungi. La majoritatea pacienților, senzația de durere este prima care este pofta, plină de temperatură și atingere.

pH off th® fluide extracelulare și intracelulare

Anestezicele locale sunt în mod normal baze slabe (pK, —8,5). care sunt doar puțin solubile în apă. În consecință, ele sunt de obicei comercializate ca soluții apoase ale sărurilor lor mai solubile. Aceste soluții sunt adesea destul de acide, ceea ce le face mai puțin predispuse la contaminarea bacteriană și fungică. Cu toate acestea, o soluție apoasă de sare a unui anestezic local va conține în mod normal între 2 și 15% din baza liberă în echilibru cu sarea.

Deși medicamentul este transferat în principal prin membrana celulară în forma sa de bază liberă, administrarea medicamentului în soluție alcalină îi sporește activitatea. Acest lucru se datorează faptului că structura medicamentului este determinată de pH-ul fluidului extracelular și nu de pH-ul formei de dozare. Odată intrat în neuron, echilibrul este restabilit. Dar baza liberă și forma sa protonată sunt cunoscute că sunt active, dar nu se știe dacă se leagă de același site receptiv. Cu toate acestea, se pare că cea mai mare parte a activităților anestezice

Vasoconstrictoare

Acțiunea anestezică a anesteziceior locale este proporțională cu timpul în care agentul este în contact cu țesutul nervos. Încă din 1903, Braun a descoperit că adăugarea liniei de adrenă la soluțiile de anestezice locale a crescut și a prelungit acțiunea acestora. Acum se acceptă faptul că adăugarea de vasoconstrictori precumthe protonated base plays adrenalina la soluțiile anestezice locale - prelungește și intensifică acțiunea acestora. Agentul este limitat la locul său de acțiune prin reducerea ratei cu care sângele o duce departe. Vasoconstrictorii precum adrenalina reduc, de asemenea, rata de absorbție a unui medicament, permițând ca rata metabolică a anesteziculuI local să țină pasul cu viteza cu care acesta este absorbit în sânge. Acest lucru reduce, de asemenea, toxicitatea sistemică. Cu toate acestea, utilizarea prelungită a unui vasoconstrictor pe arterele majore poate provoca leziuni ireversibile ale țesuturilor și poate duce la cangrenă.

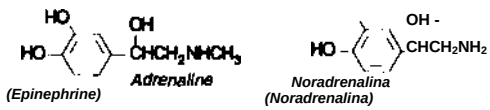
Principalii vasoconstrictori în osc curent cu anestetice locale sunt adrenalina (epinefrina), noradrenalina (norepinefrina) și felipresina. Soluțiile de anestezice locale conțin adesea fie adrenalină, fie un analog sintetic, cum ar fi fenilefrina. Efectul vasoconstrictoarelor depinde de agentul anestezic local utilizat; de exemplu, adrenalina prelungește semnificativ acțiunea lignocainei, dar are un efect mai mic cu prilocaina. Concentrațiile de vasoconstrictoare sunt menținute cât mai scăzute posibil pentru a reduce riscul de efecte secundare nedorite, cum ar fi dureri în piept, palpitații și creșterea ritmului cardiac. Preparatele anestezice locale care conțin vasoconstrictori nu trebuie niciodată utilizate pe degete, deoarece nu au aport de sânge alternativ. în consecință. Restricția aportului de sânge poate provoca necroză, o furmă de moarte forțată a celulelor. În plus. Preparatele care conțin adrenalină nu trebuie utilizate în mod normal la pacienții cu boli, inclusiv diabet zaharat slab dezvoltat, boli cardiovasculare și tirotoxicoză . Cocaina este un vasoconstrictor și, probabil, își datorează o parte din eficacitatea acestei proprietăți.

Stimularea Nearon

Eficacitatea acțiunii de blocare la o anumită concentrație a unui agent anestezic local depinde de frecvența și de măsura în care un neuron a fost recent stimulat. Cu cât este mai mare frecvența acestei stimulări, cu atât agentul anestezic local este mai eficient în blocarea unui răspuns. [14, 2"]

RATEA DE DECEPTUL SI DURATA ANESTEZEI

Momentul de începere a acțiunii pare să fie legat de tipul de țesut care este anesteziat, de metoda de administrare și de procentul de agent anestezic local în formă neprotonată la pH fiziologic. Deoarece gradul de protonație este indicat de valoarea pK„ a medicamentului, agenții anestezici locali cu un pK scăzut, valoare și liposolubilitate ridicată au de obicei un debut mai rapid de acțiune decât cei cu valori pK„ mai mari și liposolubilitate mai scăzută. De exemplu, lignocaina, care este aproximativ 35% neprotonată la pH 7,4, care are de obicei o acțiune mai rapidă la pH 7,4. abuut 8% neprotunat la acest pH Timpul luat mai departe:



. OH

Cys-PhoPhc-Gln-Asn-Cys-Pro-Lyr.-GiyNH,

Felypressin

çJ^-CHCHjNHCHj

Fenilefrină

difuzarea medicamentului de la locul său de aplicare la locul său de acțiune va afecta, de asemenea, rata de debut a anesteziei. [1"]

Se pare că. [27, 28] timpul necesar pentru debutul anesteziei poate fi redus prin utilizarea formei de hidrogen carbonat a medicamentului. Acest lucru nu crește toxicitatea agentului anestezic local, dar s-a raportat că reduce durerea asociată injectării și îmbunătățește eficacitatea blocului în unele cazuri.

Durata de acțiune pare să fie legată de liposolubilitatea agentului anestezic local și de capacitatea acestuia de a se lega de proteine. Ca regulă generală, cu cât medicamentul este mai solubil în lipide, cu atât este mai lungă durata de acțiune a acestuia. Totuși, este dificil să clasificăm anestezicele locale în funcție de durata anesteziei . deoarece deși perioada

de acțiune depinde de doză, relația dintre doză și durata anesteziei nu este clară. În majoritatea cazurilor, creșterea dozei crește durata anesteziei, dar relația nu este liniară. De exemplu, dublarea unei doze nu dublează neapărat timpul de acțiune.

Doza utilizată clinic este de obicei determinată de factori precum toxicitatea sistemică, potența și timpul pentru care este necesară anestezia. Când sunt necesare perioade lungi de anestezie, este mai bine să repetați aplicațiile decât să folosiți doze mari. Acest lucru menține nivelurile de doză la un nivel minim, ceea ce reduce nivelul oricărei posibile toxicități sistemice.

ACȚIUNEA FARMACOLOGICĂ SECUNDARĂ

Anestezicele locale nu se bazează pe circulația sângelui pentru a ajunge la locul lor de acțiune, deoarece sunt de obicei administrate la. sau aproape de. locul lor de acțiune. Reacțiile adverse sistemice apar din cauza faptului că agentul anestezic local este transportat în sânge înainte de a putea fi metabolizat complet. În consecință, proprietățile chimice și farmacologice ale anestezicelor locale sunt de o importanță majoră în determinarea nu numai a eficacității medicamentului, ci și a efectelor secundare sistemice ale acestuia.

Agenții anestezici locali pot afecta funcția oricărui organ în care are loc transmiterea impulsurilor electrice. Natura și amploarea acestor efecte secundare nedorite depind de medicamentul utilizat, de concentrația medicamentului în circulație, de locul de aplicare și de tehnica utilizată. Efectele secundare ale agenților anestezici locali în aceste situații sunt - discutate în această secțiune.

Sistemul cardiovascular

Agenții anestezici locali afectează de obicei sistemul cardiovascular prin scăderea forței de contracție și a excitabilității electrice . și conducerea miocardului. O concentrație sistemică mare de anestezic local este de obicei necesară, totuși , înainte de a observa oricare dintre aceste efecte. Ocazional, concentrațiile scăzute administrate prin infiltrare provoacă - colaps cardio-vascular și moarte. Motivul colapsului cardiovascular nu este cunoscut. [29] se pare, totuși, că agenții anestetici locali pot acționa ca agenți antiaritmici prin blocarea Na*. K [1] . și canalele de Ca [2] ' responsabile de excitația mușchiului inimii. De exemplu, mulți lucrători cred că lignocaina poate reduce posibilitatea deschiderii canalelor Na' în timpul depolarizării. Recuperarea din acest tip de blocare este însă de obicei rapidă.

Sistemul nervos central

Toate anestezicele locale pe bază de amidă pot stimula SNC, provocând simptome variind de la neliniște la convulsii clonice . Stimularea poate fi urmată de deprimarea SNC și deces, de obicei din cauza insuficienței respiratorii. Aceste efecte secundare nedorite par să fie legate de potența anestezicului. Prin urmare, este posibil să se prezică aceste efecte secundare din cunoașterea medicamentului și a concentrației acestuia în sânge. Din nefericire, convulsiile pot apărea cu puțină sau deloc avertisment, dar pot fi prevenite sau oprite prin utilizarea de sedative, cum ar fi diazepamul sau barbituricele, deși sunt necesare doze aproape anestezice ale acestuia din urmă.

Alte tipuri de anestezic local pot stimula sistemul SNC , dar adesea duc la somnolență. Cu toate acestea, compușii individuali pot provoca alte reacții adverse nedorite. De exemplu, la concentrații sanguine de 5 /xg cm'". lignocaina poate produce contracții musculare, disforie și euforie. Atât lignocaina, cât și procaina pot produce simptome de sedare, urmate de inconștiență. Cocaina, în comun cu alți agenți anestezici locali, are un efect asupra stării de spirit și a comportamentului.

Sânge"-"

Ametocaina (tetracaina), benzocaina, lignocaina și prilocaina au fost raportate că induc methemoglobinemie. Aceasta este o condiție în care nivelul de methemoglobină din eritrocite depășește normalul I până la 2%. Methemoglobina este hemoglobina care conține fier III în loc de fier II și, prin urmare, nu poate transporta oxigen. Concentrațiile de aproximativ 15% au ca rezultat apariția cianozei în care buzele capătă o colorație violet-albastru. Concentrațiile mari sunt rare, dar sunt asociate cu o rată ridicată a mortalității. S-a sugerat că methemoglobinemia se poate datora fie prezenței unei amine aromatice în anestezicul local, fie metabolismului anestezicul local într-o amină aromatică.

Vindecarea rănilor

Anestezicele locale pot interfera cu vindecarea rănilor. Acest lucru este deosebit de important în operațiile efectuate pe mâini și picioare.

Hipersensibilitate

Hipersensibilitatea la anestezicele locale pare să fie legată atât de structura chimică, cât și de metoda de administrare. Reacțiile alergice apar cel mai frecvent la agenții anestezici locali pe bază de esteri (derivați de acid benzoic). Efectele adverse includ dermatită alergică, atac de astm sau. în cazuri extreme, deces din cauza șocului anafilactic. Persoanele care suferă o reacție de hipersensibilitate de la un agent anestezic local sunt adesea sensibile la compuși cu o structură similară . De exemplu, pacienții sensibili la procaină sunt adesea sensibili și la ametocaină

Agenții anestezici locali pe bază de amidă nu produc de obicei reacții de hipersensibilitate, deși aceștia pot fi responsabili pentru alte efecte nedorite și au fost implicați în hiperpirexia malignă. Familiile cu antecedente de această boală trebuie tratate numai cu anestezice locale pe bază de esteri.

Testarea cu plasture oferă frecvent un avertisment adecvat despre - hipersensibilitate. Când Ruzicka și colab. (1987) au condus alergie

H,N-^ ^- œOChaCHjNJCVM, CHjCHjCHjCHjW <^ ^ COOCHjCHjNfCjH,),

Procaine Ametocalne

testele efectuate pe 104 pacienți despre care se știa că au avut o reacție alergică la benzocaină și procaină, cu toate acestea, rezultatele au arătat că testul prick nu a indicat o reacție alergică, iar testarea intracutanată rareori a dat o reacție de hipersensibilitate . Ei au ajuns la concluzia că pacienții alergici de contact ar putea fi injectați cu agenți anestezici locali fără un risc semnificativ de reacție.

Hipotensiunea arterială cauzată de agenții anestezici locali nu are adesea legătură cu tipul de medicament utilizat și poate fi prevenită prin premedicare cu un sedativ adecvat. [33]

STRUCTURA ACȚIUNEA

Un număr mare de compuși va produce un bloc de conducere. *Majoritatea* agenților anestezici locali de uz general. totuși, pot fi clasificate în mod convenabil în patru lypes de bază. și anume cei care acționează prin hipotermie, alcaloizi, derivați ai acidului benzoic și anilinei și compuși diverși. Grupul de acid benzoic și anilină conține majoritatea agenților anestezici locali în uz clinic în prezent.

Nu este posibil să se relaționeze structurile chimice ale anestezicelor locale cu activitatea lor, deoarece se cunosc puține lucruri despre structurile receptorilor. Este posibil, totuși, să se identifice caracteristici structurale similare între unii dintre compușii activi de uz comun.

Agenți cu acțiune hipotermică

Anestezicele locale care acționează prin reducerea temperaturii zonei care este anesteziată sunt în mare măsură de interes istoric. Majoritatea agenților chimici utilizați produc însă frig intens prin evaporare rapidă și. prin urmare, o acțiune anestezică . Una dintre cele mai eficiente a fost clorura de etil, care este încă utilizată astăzi ca anestezic local local. Cu toate acestea, acest agent nu trebuie utilizat pe membranele mucoase sau pielea ruptă, iar utilizarea prelungită poate provoca degerături chimice.

Alcaloizi [34]

Alcaloizii sunt obținuți din plante și copaci. Singura utilizare clinică generală este cocaina, care, din cauza proprietăților sale de dependență, este în mare măsură limitată la utilizarea cu urechea. nas, și gât. Cocaina prezintă totuși un interes considerabil datorită agenților activi care au fost dezvoltați din structura sa

Tetrodotoxina și saxitoxina sunt agenți anestezici locali existenți în mod natural, dar sunt prea toxice pentru a fi de uz clinic. Tetro dotoxina se găsește în țesuturile și organele lui Tish din ordinul *Tetraodonttformes,* iar saxitoxina este izolată din unele ma rine. dinoflagelate. Acești compuși, care sunt foarte toxici pentru oameni, sunt structural diferiți, dar par să aibă același mecanism de acțiune. Se crede că ele blochează deschiderea externă a canalului Na*. Interesul față de acești compuși se concentrează pe faptul că ar putea duce la dezvoltarea de noi agenți anestezici locali și utilizarea lor ca instrumente în activitatea de cercetare neurochimică și în investigarea naturii moleculare a potențialelor de acțiune și a canalelor de sodiu . [1,1]

Adăugarea benzoică și derivații de anilină cu activitate anestezică locală

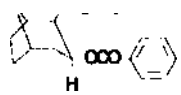
Majoritatea agenților anestezici locali de uz medical curent sunt de acest tip (Tabelele 20-2 și 20-3). Derivații acidului benzoic sunt esteri care au fost dezvoltați din cocaină, în timp ce derivații de anilină sunt amide dezvoltate din izogramină. Ambele tipuri de derivate au structuri chimice care au în mod normal formatul general:

L'pophdic coriot —Ester cr atnide gnwjp _____ BricKjo _____ HytfrpphüC'ywi

Atât grupările funcționale ester, cât și amidei N-substituite sunt bioizosteri (Hg. 20-14), ceea ce explică apariția acestor grupări în poziții similare în structurile anestezicelor locale.

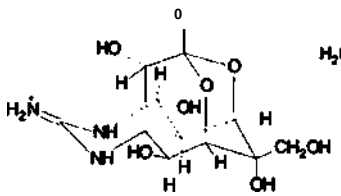
Centrul lipofil este de obicei fie un sistem inelar carbociclic, fie heterociclic, în timp ce centrul hidrofil este în mod normal o amină secundară sau terțiară care ar putea sau nu să fie ciclică. Aminele terțiare sunt mai utile, deoarece sunt mai puțin iritante pentru țesut. Centrul hidrofil poate fi atașat la ester sau amidă fie printr-o catenă scurtă de hidrocarbură, fie prin atomi de oxigen, azot sau sulf. Majoritatea agenților anestezici locali, în comun, folosesc totuși un lanț scurt de hidrocarburi. Centrul lipofil este considerat a fi responsabil în mare măsură de solubilitatea lipidică a agentului anestezic local și de capacitatea sa de a trece prin inima nepolară.

.CH, N 00,01,

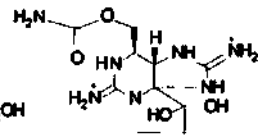


Cocaină

0



Tetrodotoxina

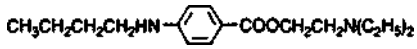


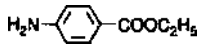
Saxitoxin

a

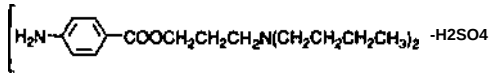
TABELUL 20-2 Exemple de agenți anestezici locali pe bază de esteri

Grup lipofil — Ester — Grup de legătură — Grup hidrofil (dacă există)

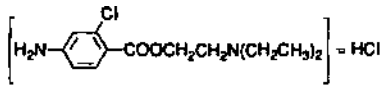




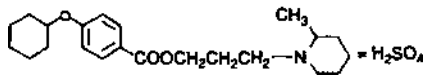
Sulfat de butcainc



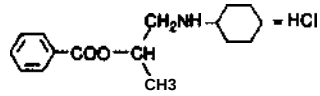
Clorhidrat de cloruprocaină



Sulfat de ciclomclicoină



Clorhidrat de hexilcaină



Clorhidrat de Meprylcainc

CH 3

Q-OxJcNHCHJCHJCHJ. HCl

CHA

Clorhidrat de oxibuprocaină

HaN

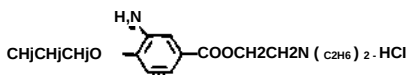
CHJCHJCH^HJO-^^-COOCHJCH^ICJHS^ - **HCl**

Clorhidrat de piperocaină

CH a

Clorhidrat de procaină

Clorhidrat de Proparacainc



Clorhidrat de propoxicainc

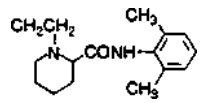
OCH 2 CH 2 CH 3

H a N- ^ **Z / COOCHPCH2N (C2H5 > 2 = HCl**

TABELUL 20-3 Exemple de agenți anestezici locali pe bază de amidă

Grup lifofil — Amidă — Grup de legătură — Grup hidrofil (dacă există)

Bupivacainc"



CONHCH2CH2N (C2H6) 2 = HCl

Dihueaine hydrochloride (cinchocainc)

N^OCH 2 CH2CH 2 CH3

Etidocaine

CH3
3 CH3 CH2CH3
^_y-NHC0CH-N
CH3 CH2CH2CH3

Lignocaine*

rt-NHCOCH,/ 5
CH3 CH3

Q-NHCo/^ = **HCl**

Mepivacainc hydrochloride"

CH3 CH/

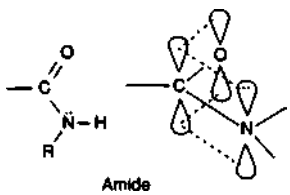
Priiocainc hydrochloride

2CH2CH3 = HCl

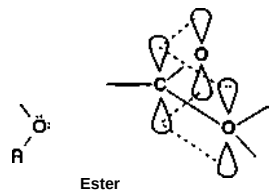
Ropivaeoine*

CH 3 C 3 H 7
T-NHCO-^
CH 3

„Tulk B. F:J. Med.Chern. 14:891. 1971.
"Anal. Profil* Drug SubM. 15:761-779.1986.
ʳ Manh, CR. Hardy, PAJ: Ropivocainc: A new local ancMhclk agcni Hr. J. Hosp. Med. 45,94-95. 1991.



Amide



Ester

Figure 20-14 ■ Ester and amide func groups are bioisosteres (i.e., structure have similar sizes, shapes, and electronic lures)

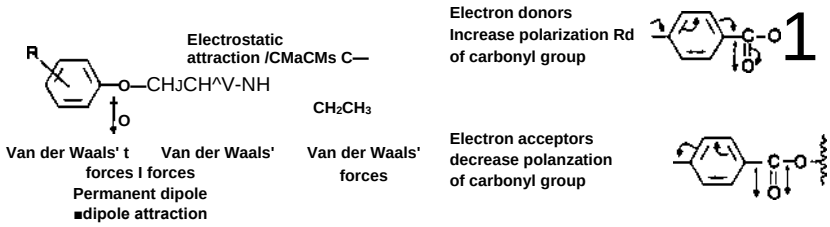


Figura 20-15 ■ Reprezentarea schematică a legării unui agent anestezic local de tip ester la un situs receptor. (Din Buchi si Perlia. I960). [36]

membrana celulară. Liposolubilitatea joacă un rol important în acțiunea anestezicelor locale, deoarece acțiunea lor depinde de capacitatea lor de a pătrunde în membrana celulară a axonului.

Centrul hidrofil oferă agentului anestezic local o parte din solubilitatea sa în apă. Acesta este un factor esențial în transportarea medicamentului către membrană și, odată în interiorul celulei, către receptor. Centrul hidrofil permite, de asemenea, medicamentului să pătrundă în fața exterioară polară a mcbranei celulei, permițând medicamentului să ajungă la inima lipidică a membranei . De asemenea, permite medicamentului să treacă prin fața polară interioară a membranei în celulă. De asemenea, se crede că centrul hidrofil este implicat în legarea medicamentului la receptor.

Cea mai bună acțiune anestezică locală se obține atunci când centrii lipofil și hidrofil sunt în echilibru. Dacă centrul hidrofil este structura dominantă, acțiunea anestezică a medicamentului este slabă, deoarece penetrarea sa în membrană este slabă. În mod similar, dacă centrul lipofil este structura dominantă, acțiunea anestezică locală este din nou slabă. În acest caz, agentul poate pătrunde în membrana lipidică a axonului, dar solubilitatea sa atât în fluidele extracelulare, cât și în cele intracelulare este slabă.

Valorile pK ale unui agent anestezic local au fost utilizate ca măsură a ionizării acestuia și. deci, al raportului lipofil-hidrofil. La pH fiziologic. raportul dintre molecule ionizate și neionizate în soluție poate fi calculat utilizând forma adecvată a ecuației Hcndcrson-Hasselbalch, care afirmă pentru acizi monobazici slabi

$$pK_a = pH + \log \frac{\text{formă neionizată}}{\text{formă ionizată}}$$

iar pentru baze monoacide slabe

$$pK_a = pH + \log \frac{\text{formă ionizată}}{\text{formă neionizată}} \qquad \text{(Eq. 20-2)}$$

Cele mai utile din punct de vedere clinic anestezice locale sunt bazele slabe care au pK, valori în intervalul 7,5 până la 9,5. Aceasta implică faptul că compușii cu pK, cu valori sub 7,5, nu sunt suficient de ionizați la pH fiziologic pentru a fi eficienți în producerea anesteziei, chiar dacă pot pătrunde în axon. În schimb, medicamentele cu pK, valori peste 9,5 sunt aproape complet ionizate la pH fiziologic. În consecință, aceste medicamente sunt mai puțin eficiente, deoarece au dificultăți în penetrarea membranei celulare.

Coeficienții de partiție ai unei estetici locale similare structural au fost utilizați ca măsură a productivității lor relative. Experimentele in vivo au arătat că, la o serie de structuri înrudite, o creștere a activității corespunde unei creșteri a coeficientului de partiție până la atingerea activității maxime. (Eq. 20-3)

atins. După atingerea acestui punct, activitatea scade, chiar dacă coeficientul de partiție crește. Din pacate . creșterea activității este adesea însoțită de o creștere a toxicității.

Un studiu [35] al seriei omoloage formate prin substituirea inelului arii al anestezicelor locale cu alchil, alchiloxi. și grupările alchilamino au arătat că coeficienții de purțire ai membrilor unei serii au crescut odată cu creșterea numărului de grupări metilen în substituentul seriei. În general, activitatea maximă într-o serie a fost atinsă pentru omologii C. $_t$ la C $_b$. În mod similar, înlocuirea centrului hidrofil a arătat că coeficientul de partiție a crescut cu numărul de atomi de carbon, ceea ce a fost însoțit și de o creștere a activității. Utilizarea grupărilor pipcridino și pirolidino ca grupări hidrofile a dat produse cu un grad de activitate similar celui obținut cu o grupare dictilamino. Grupul morfolino a dat totuși produse cu activitate mai scăzută. [3,,]

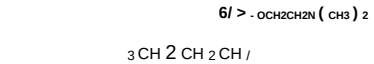
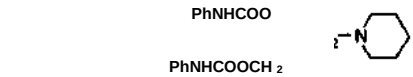
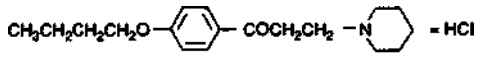
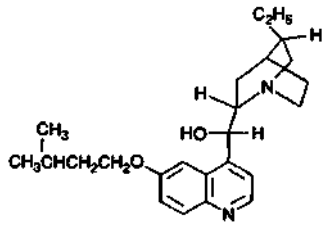
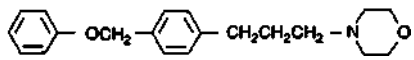
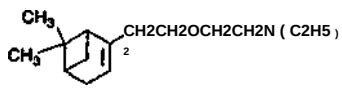
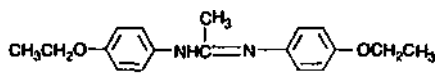
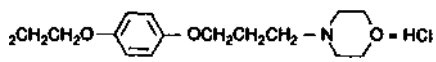
Se crede că anestezicele locale se leagă de proteinele plasmatice și tisulare prin forțele lui van der Waals, atracțiile dipol-dipol și forțele electrostatice (Fig. 20-15). Activitatea anestezică locală a medicamentelor pe bază de acid benzoic se îmbunătățește dacă centrul arilipofil are substituenți donor de electroni, dar scade cu substituenți acceptori de electroni. Prin urmare, este probabil ca substituenții donor de electroni să mărească legarea agentului anestezic local la receptor, dar substituenții acceptor de electroni reduc această legare. Buchi și Perlia [36] au sugerat că aceasta din urmă a fost o consecință a receptorilor de electroni care retrag electroni din grupa carbonil, ceea ce scade polarizarea acesteia. Aceasta reduce puterea dipolului grupării carbonil și. în consecință, își slăbește atracția dipol-dipol cu receptorul.

Compușii ale căror structuri conțin grupări funcționale amidice tind să se apropie mai puternic de situsurile receptorilor. De exemplu . Tucker și colegii (1970) au raportat că 95% din bupivacainc se leagă de proteinele plasmatice și tisulare, comparativ cu 55% pentru prilocaină. Tucker și Mather" (1975) au arătat, de asemenea, că agenții mai puternici și cu acțiune mai lungă sunt legați mai larg de proteinele plasmatice. Acesta nu este, totuși, singurul factor care afectează potența. De exemplu, legăturile utnide sunt mai rezistente la hidroliză, ceea ce va afecta și durata acțiunii.

Agenți diverși

Mai multe clase diferite de compuși, altele decât cele discutate în secțiunile precedente, prezintă o activitate anestetică locală (Tahle 20-4). Acești compuși sunt de obicei

TABELUL 20-4 Compuși diverși cu activitate anestezică locală

Dimcthisoquin	
Diperodon	
Clorhidrat de diclonic	
Euprocină	
Fomocaina	
Mirtecaina	
Clorhidrat de fenacuinc	
Clorhidrat de prantoxină	

baze slabe cu regiuni hidrofile și lipofile distincte. În plus, o mare varietate de compuși, inclusiv alcoolul benzilic, fenolul și unele antihistaminice, prezintă, de asemenea, o anumită activitate anestezică locală.

REFERINȚE

1. Einhorn. A.: Justus Lcibigs Ann. Chim. 216:236-237, 1891.
2. Merling. G.: Justus Lcibigs Ann. Chim. 265:329-356. 1883.
3. Hughes. J.: Brain Res. 88:295. 1975.
4. Smith. T. (cd.): British Medical Association: Guide to Medicines and Drugs. Godahning. REGATUL UNIT. Cărți Biblioteca de culori. 1992.
5. Alberts. B.. Bray. D.. Lewis. J., cl al.: Molecular Biology of the Cell. a 3-a ed. Mew York. Editura Garland. 1994. p. 523-546.
6. Catierall, WA; Science 223:653-661. 1984.
7. Watson, S.. și Girdlestone. D. (cds.): Supliment de nomenclatură pentru receptorul de referință și canalul ionic. Trends Pharmacol. Sci. 1994.
8. Moczydlowski. E.. Uehara. A.. Guo. X.. și Heiny J., Ann. NY Acad. Sci. 479:269-292. 1986.
9. Schneider. EU și Dubois. JM: Biophys. J. 50:523-530. 1986.
10. Ritchie. JM. și Greene. NM: anestezice l-ocale. În Goodman.

1. S.. și Gilman. A. (cds.). Goodman and Gilman's The Phannaaihc- icnl Basis of Therapeutics. al 7-lea cd. Neu York. Macmillan. 1985. p. 302-321.

11. Shanes. AM: Pharmacol. Apoc. 10:59-273. 1958.
12. Metcalfe. JC. și Burgen. ASV: Nature 220:587-588. 1968.
13. Strichartz. GR. și Ritchie. JM: Action of local anestheticsociro channels of excitable (issues. In Strichartz. GR (ed.). Local Anes thetics; Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin. Spring« Verlag. 1985.
14. Hille. B.: Teorii ale anesteziei: Perturbații generale versus receptor specific». În Fink. BR (ed.). Mecanisme de anestezie, vol 1 Progress in Anesthesiology. New York. Raven Press, 1980. pp. 1-5
15. Strichartz, GR. J. Dent. Res. 60:1460-1467. 1981.
16. MacIver. MB. și Roth. SH: Eur. J. Pharmacol. 139:43-52. 1987.
17. Elliot. JR, Haydon, DA și Hendry. BM: Pflueugers Arch. W. 596-600. 1987.
18. Naruhaxhi. T.. și Frazier. DT: Ncurosci. Res. 4:65-99. 1971.
19. Ritchie. JM. și Greengard. P.: Ann. Rev. Pharmacol. 6:405—130. 1966.
20. Tucker. GT. și Mather. LE: Br. J. Ancslh. 47:213. 1975.
21. Neal. MJ: Farmacologia medicală dintr-o privire. Oxford. Publicații științifice BhdwJ. 1987. p. 16-17.
22. Franz. DN. și Perry. RS: J Physic»!, (legat.) 236:193-210. 1974.
23. Chiu. SV. și Ritchie. JM. Proc. R. Soc. I^nd. (Biol.) 220: 415-422. I9M.
24. Hille. B.: J. Gen. Physiol. 69:497-515. 1977.
25. Mrose. H.. și Ritchie. JM: J. Gen. Physiol. 71: 223-225. 1978.
26. Counney. KR: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 213.114-119. 1980.
27. Bromage. PR: Acta AncMlwsioL Scand. Supl. 16:55-69. 1965.
28. Bromage. PR: Can. Med. conf. univ. J. 97:1377-1384. 1967.
29. Acorda. AO. Jr.: Am. Heart J. 123:1130-1136. 1992.
30. Ferraro. L.. Zeichner. S.. Grccnhloit. G.. și Groeger. JS: Anesthesi ology 69:614-615. 1988.
11. Anderson. SF. Hajduczek. J. și Barker. SJ: Anestezie. Annlg. 67: 1099–1 1988.

32. Sala. AH. Răcibil. KW. și Ruinack. BH: Med. Toxicol. 1(4): 253-260.
33. Martindale. W. (ed.): Martindale: The Extra Pharmacopeia. al 30-lea cd. ljmdon. Presă farmaceutică. 1993. p. 101-1 995-1018.
34. Muhtadi. FJ și Al-Badr. AA: Eu nu. Profiluri Subst. 15: 151-2 1986.
35. Buchi. J. și Pcrlia. X.: Relații structură-activitate și proprietăți fizico-chimice ale anestezicelor locale. In I Bichat. P. (ed.). Anestezice locale. Enciclopedia de Farmacologie și Terapeutică, sect. 8. vol. I. New York. Pergamon. 1971. p. 39.
36. Buchi. J. și Perlia. X.: Proiectarea anestezicelor locale. În Artens. EJ (cd.). Drug Design, voi. bolnav. New York. Presa Academică. 1972. p. 243.

LECTURĂ SELECTATĂ

Neal. M. J.: Farmacologia medicală dintr-o privire. a 3-a ed. Publicații științifice Blackwell. 1997.
A sunat. H. P.. Dale. M. M.. și Ritter. JM: Farmacologie. a 4-a ed. Edinburgh . Churchill Livingstone. 1999.
Reynolds. JEF. și Prasad. AB (cds): Indexul Merck. a 12-a ed. Ruhway. NJ. Merck & Co.. 1996.
Sneadcr. W.: Descoperirea medicamentelor: evoluția medicamentelor moderne. Chich ester. U. K.. John Wiley & Sons, 1985.
Speight. T. M.. și Holford. P. (eds.): Avery's Drug Treatment. Principii și Practică de Farmacologie Clinică și Terapeutică. al 4-lea. ed. Auckland. ADIS Press. 1997.
Tortora. G. J.. Anagnostakos. N. P.. și Marieb. li. N.: Principii de anatomie și fiziologie. San Francisco. Canfield Press. 2000.
Thomas. G.: Chimie medicinală. O introducere. Chichester. U. K.. John Wiley & Sons. 2000.
Voct. D.. Voet. JG. și Pratt. C.: Fundamentele Biochimiei. New York. John Wiley & Sons. 1999.

CHAPTER 21

Histamina și agenți antihistaminici

THOMAS N. RILEY ȘI JACK DERUITER

Histamina este un derivat j9-imidazoliletilamină care este prezent în esențial în toate țesuturile mamiferelor. Acțiunile fiziologice majore ale histaminei sunt centrate pe sistemul cardiovascular, mușchiul neted nevascular, glandele exocrine și medula suprarenală. [1] Într-un sens general, histamina joacă un rol important ca componentă „mesager chimic" a unei varietăți de căi care au evoluat în organismele multicelulare, permițându-le să comunice eficient și eficient. Implicarea histaminei în medierea reacțiilor alergice și de hipersensibilitate și reglarea secreției de acid gastric a condus la dezvoltarea unor clase importante de medicamente utile în tratamentul simptomelor asociate tulburărilor alergice și hipersecrete gastrice.

HISTAMINĂ

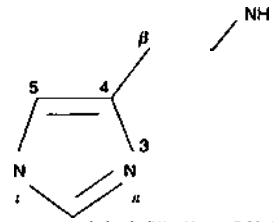
Nomenclatură

Histamina, cunoscută trivial ca 4(5-)(2-aminoelhil)imidazol. structural este compus dintr-un heterociclu imidazol și catenă laterală de etilamină. Grupările metilen ale catenei laterale aminoetil sunt desemnate *a* și *ß.* Lanțul lateral este ataşat, prin ^-CH. grup, la poziția 4 a unui inel de imidaz ole. Imidazolul N din poziția 3 este denumit *pro* (77) N. în timp ce N din poziția 1 este denumit *tele (r)* N. Lanțul lateral N se distinge ca N".

{tele} 2 *{pro}*

histamina

Ionizare și tautomerism



Histamina este un compus organic bazic (N*. pK $_{a\,1}$ — 5,80; N". pK,' = 9,40; N'. pK $_{æl}$ = 14,0) capabil să existe ca un amestec de diferite specii tautomere ionice și neîncărcate (Fig. 21-1)?• ' Histamina există aproape exclusiv (96,6%)

ca specia conjugată monocationică |«NH; $^{+}$) la pH fiziologic (7,4). Raportul dintre concentrațiile de tautomeri N'-H/N'-H a fost calculat a fi 4,2. indicând că în soluție apoasă. 80% din monoculionul histaminei există ca N ^{T}-H și 20% există ca N'-H.

Studiile de relație structură-activitate sugerează că atunci monocația NH} [4] este importantă pentru activitatea agonistă la receptorii histaminei și că existența tranzitorie a speciilor de histamină neîncărcate mai lipofile poate contribui la localizarea trans a membranelor celulare. Alte studii susțin propunerea că tautomerul N'-H al monocationului histaminei este specia farmacoforică la receptorul Hi, în timp ce un sistem 1,3-tautomer este important pentru agonismul selectiv Hj-neccptor.

Stereochimie

Histamina este o moleculă achirală; receptorii de histamină, totuși . se știe că exercită o stereoselectivitate ridicată față de liganzii chirali. [4] Modelarea moleculară și studiile relației steric-activitate ale influenței izomeriei conformaționale asupra activității histaminei sugerează importanța structurilor rotamerice *trans-gaiuli* (Fig. 21-2) în activitățile receptorilor acestei substanțe. Studiile cu analogii lui tamine cu restricții conformaționale sugerează că, în timp ce retenerul *trans* al histaminei posedă afinitate atât pentru Hi cât și pentru H; receptorii de histamină, conformerul *gauche* nu acționează la situsurile H..

CICUL DE VIAȚĂ A HISTAMINEI

Cunoașterea biodispoziției histaminei este impoturi pentru înțelegerea implicării acestei substanțe în diverse fiziologie, precum și a acțiunilor diverșilor liganzi, care fie îi sporesc, fie îi blochează acțiunile. Fiecare dintre etapele „ciclului de viață" al histaminei reprezintă un loc potențial pentru intervenția farmacologică.

Biosinteză și distribuție

Histamina este sintetizată în granulele citoplasmatice ale pc-ului său; celule de stocare cipale, mastocite și bazofile. [5] Histamina n formată din aminoacidul natural. .S-hislidire prin cataliza fie a enzimei dependente de piridoxal fosfat histidin decarboxilazei (HOC, EC4.III!ie aminoacid aromatic decarboxilaza (Fig. 21-3). Specificitatea SuhMraj este mai mare pentru HDC. Inhibitorii HDC (HDCIsin-).

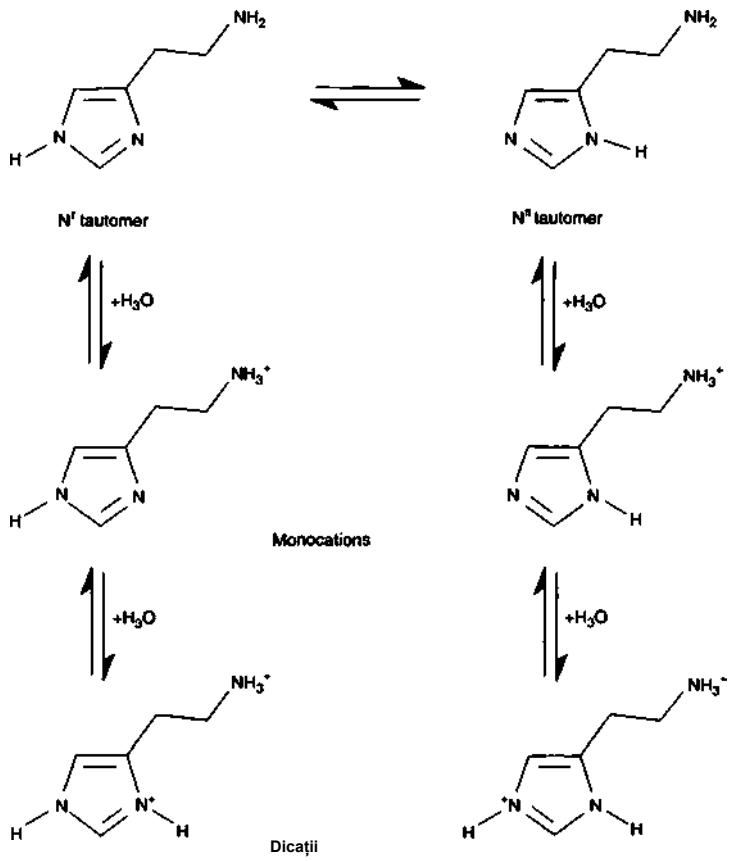


Figura 21-1 ■ Tautomerii şi cationii histaminei.

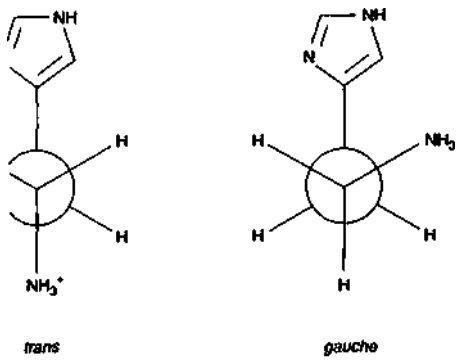


Figure 21–2 ■ Histamine rotamers.

eluda a-fluormetil histidina (FMH) și anumite flavo -noide, deși niciun HDCI nu s-a dovedit util din punct de vedere clinic.

His'tamine se găsește în aproape toate țesuturile mamiferelor în concentrații variind de la l până la mai mult de 100 ulcior/g. Această substanță este în concentrație deosebit de mare în piele, mucoasa bronșică și mucoasa intestinală. Se găsește în concentrații mai mari în lichidul cefalorahidian al mamiferelor decât în plasmă și alte fluide corporale.

Depozitare și eliberare

Cea mai mare parte a histaminei este sintetizată și stocată în mastocite și granulocite bazofile. [6] Histamina complexată de proteine este apoi stocată în granule secretoare și eliberată prin exocitoză ca răspuns la o mare varietate de stimuli imuni (antigen și anticorp) și nonimuni (produse bacteriene, xenobiotice, efecte fizice și efecte colinergice). Eliberarea histaminei ca unul dintre mediatorii reacțiilor de hipersensibilitate este inițiată de interacțiunea unei compoziții antigen-IgE.

plex cu membrana unei celule de stocare a histaminei). Această interacțiune declanșează activarea fosfokinazei C intracelulare (PKC), conducând la acumularea de inozitol fosfați, diacilgliceroli și Ca :t . Eliberarea exocitotică a histaminei urmează degranulării celulelor de depozitare a histaminei. Mina hista este eliberată din mastocitele din mucoasa gastrică de către gastrină și acetilcolină. Studiile neurochimice sugerează, de asemenea, că histamina este stocată în anumite tracturi neuronale din sistemul nervos central (SNC).

Receptorii

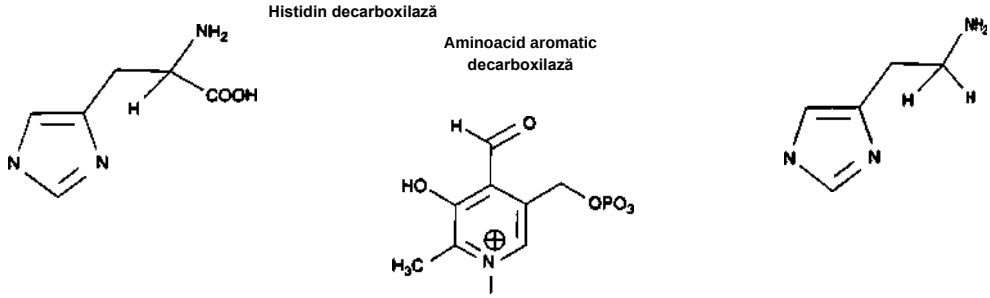
Odată eliberat, efectele fiziologice ale histaminei sunt mediate de receptori specifici de suprafață celulară. [7] Analiza farmacologică amplă sugerează existența a cel puțin trei subtipuri diferite de receptori de histamină, H|. H2 și Hj .

Receptorii pentru histamina Hi au fost detectați într-o mare varietate de țesuturi, inclusiv creierul mamiferelor; mușchi netezi din căile respiratorii, tractul gastrointestinal (GI), sistemul genito-urinar și sistemul cardiovascular; medula suprarenală; și celule endoteliale și limfocite. Structura receptorului H, a fost determinată și s-a dovedit că posedă câteva caracteristici importante care îl deosebesc de receptorul $_{H2}$. [8] Proteina receptorului H| are o masă moleculară de 56 kDa. Secvența dedusă a proteinei receptorului H, bovin reprezintă 491 de resturi de aminoacizi. Din punct de vedere structural, acest receptor conține șapte domenii transmembranare hidrofobe (TM) caracteristice majorității receptorilor de proteină G. A treia buclă intracelulară a receptorului este foarte mare (212 aminoacizi), iar coada intracelulară C-terminală este relativ scurtă (17 aminoacizi). Studiile de mutageneză direcționată pe situs au furnizat dovezi pentru domeniile de legare ale agoniștilor și antagoniștilor Hi. Al treilea (TM3) și al cincilea (TM5) domeniu transmembranar al proteinei receptorului sunt responsabili pentru legarea histaminei. Aspartatul (107) al receptorului uman Hi este esențial pentru legarea histaminei și a antagoniștilor H (de receptor, probabil prin implicarea într-o interacțiune Asp-COO'-HjN $^{+}$ -R. Se știe că asparagina (207) din domeniul TM5 interacționează cu azotul NT ^{al} imidului azolic, în timp ce s-a demonstrat că inelul imid azolic (20) interacționează cu inelul histaminei. N''-azotul nucleofil al ligandului natural Transducția semnalului receptorului Hi implică activarea fosfolipazei C (PLC), ducând la acumularea de inozitol fosfat și mobilizarea calciului în majoritatea țesuturilor.

H; receptorii au fost detectați într-o mare varietate de țesuturi (mai ales din punct de vedere terapeutic, celulele miocardice și membranele celulare ale celulelor secretoare de acid (parietale) ale mucoasei gastrice) și mediază acțiunile secretoare de acid gastric ale histaminei. Receptorul H2 are caracteristicile generale ale unui receptor cuplat cu proteina G, cu o masă moleculară de 59 kDa și situsuri $_{de}$ N-glicozilare neesențiale în regiunea N-terminală. [9] Cea mai notabilă diferență între structurile receptorilor H2 donați și H2 $_{este}$ a treia buclă intracelulară mult mai scurtă și bucla C-terminală mai lungă a proteinei receptorului $_{H2}$. Un aspartat TM3 împreună cu un reziduu de aspanatc și treonină din TM5 este aparent responsabil pentru legarea histaminei. Efectele fiziologice și farmacologice ale liganzilor receptorilor H2 $_{sunt}$ mediate de un stimulator) receptorul cuplat cu proteine G, care, la rândul său, activează ade nilat ciclaza/adenozin monofosfat ciclic (cAMP) în sistemul de mesager al doilea tracelular.

Clonarea receptorului uman de histamină Hj în 1999 a evocat un interes reînnoit considerabil pentru receptorii de histamine Held. [10] Se propune ca receptorul Hj să funcționeze ca un autoreceptor neuronal (presinaptic) care servește la modularea sintezei și eliberării histaminei în SNC. Studiile ulterioare au localizat, de asemenea, situsurile Hi în țesutul periferic, inclusiv în mucoasa gastrică, unde acest receptor poate controla negativ secreția de acid gastric și la terminalele simpatice cardiace din miocard. Deși mecanismele de transducție a semnalului receptorului Hj nu au fost pe deplin elucidate . dovezi din ce în ce mai mari sugerează că acest receptor se află în superfamilie de receptori cuplați cu proteina G. [10]

Un nou receptor de histamină, subtipul H4 , a fost raportat pentru prima dată în 2000 și caracterizat ca un 390 de aminoacid. G,- proteină cuplată cu 40% identitate cu receptorul Hj. [1] „Acest receptor nou prezintă o localizare foarte restrânsă; expresia se găsește în principal în țesutul intestinal, splină, timus și celulele active imune, cum ar fi celulele T, neutrofilele și eozinofilele, ceea ce sugerează un rol important pentru receptorii Hr în reglarea funcției imune.



Fosfat de piridoxal

Figura 21-3 ■ Biosinteza histaminei.

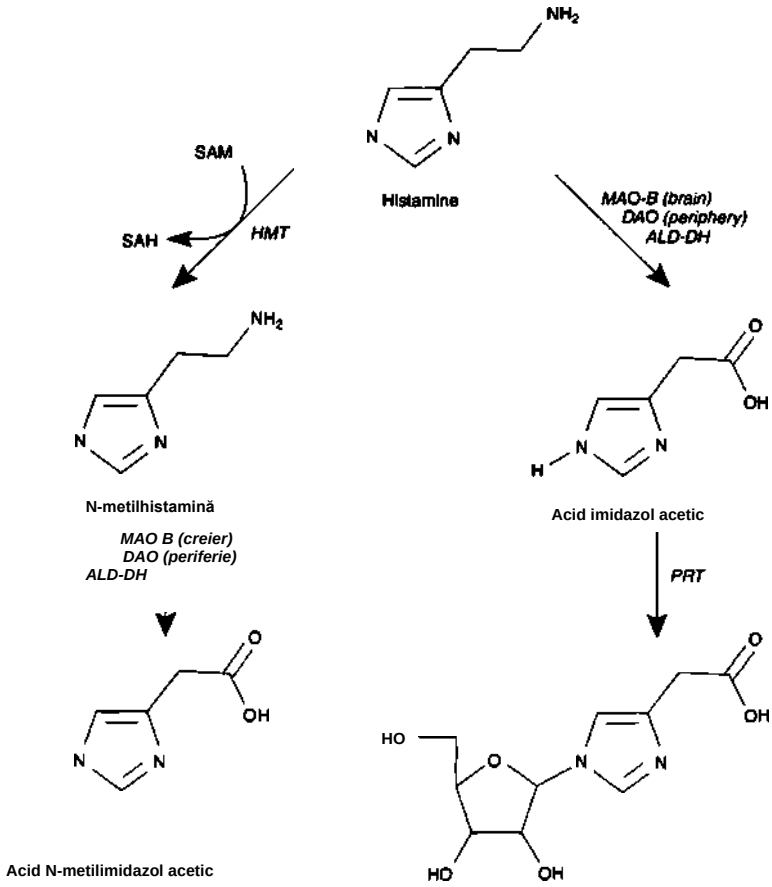


Figura 21-4 ■ Metabolismul histamin ferazei. *ALD-DH,* aldehyde dehydrogenase; *PRT* phosphoribosyltrans-

Terminarea acțiunii histaminei

Există trei modalități principale de a înceta efectele fiziologice ale histaminei:

- *Captarea celulară.* Studiile pe animale au documentat absorbția histaminei de către multe celule. În special, absorbția este o temperatură- și. parţial. Proces dependent [de] Na4 în glandele gastrice rabhit, iar histamina este metabolizată o dată în celulă.
- *Desensibilizarea anghilelor.* Unele țesuturi care conțin receptorul H prezintă o pierdere omogenă a sensibilității la acțiunile histaminei, poate ca urmare a modificării receptorului.
- *Metabolism* (Fig. 2l.4>." Cea mai comună cale de terminare a acțiunii histaminei implică inactivarea enzimatică.

Enzima histamină W-metillransferaza (HMT: EC ll.l.8) este distribuită pe scară largă printre țesuturile de mamifere și catalizează transferul unei grupări metil de la S-adenosil-i.-metionină (SAM) la inelul re/e-azot al histaminei, producând W-metilhistamină și S-adenosil-L-homocistcină. Histamina este, de asemenea, supusă dezaminării oxidative de către diaminoxidază (DAO: EC 1.4.3.6). produce acid imidazol acetic, un produs inactiv din punct de vedere fiziologic excretat prin urină. În mod similar. IV'-metilhistamină este transformată atât de DAO, cât şi de monoaminoxidază (MAO) în acid W-metil im idazol acetic.

Funcțiile histaminei endogene legate de intervenția farmacologică

Histamina prezintă o mare varietate de funcții atât fiziologice, cât și patologice în diferite țesuturi și celule. Acțiunile histaminei care prezintă interes atât din partea unui

punct de vedere macologic şi terapeutic includ *(a)* rolul său important, dar limitat, ca mediator chimic al reacţiilor de hipersensibilitate, *(b)* un rol major în reglarea secreţiei de acid gastric şi *(e)* un rol emergent ca neurotransmiţător în SNC.

HISTAMINĂ H, ANTAGONIŞTI (AGENŢI ANTIHISTAMINICI)

Termenul *antihistaminic* s-a referit istoric la medicamente care antagonizează acţiunile histaminei la receptorii H, mai degrabă decât la receptorii H. Dezvoltarea medicamentelor antihistaminice a început cu mai bine de cinci decenii în urmă cu descoperirea că piperoxanul ar putea proteja animalele de spasmul bronşic indus de histamină. [12] Această constatare a fost urmată de sinteza unui număr de /V-fenilclhylencdiamincs cu activităţi antihistaminice superioare celor ale piperoxanului." Alte studii tradiţionale de structură-activitate din această serie, bazate în mare parte pe principiile izosterismului şi modificării grupului funcţional, au condus la introducerea în anii 1940 până în 1970 a varietăţilor agoniste care conţineau diantale H| [14,15 Acești] antagonişti H, denumiţi acum antihistaminice *de prima generaţie* sau *clasici* , sunt înrudiţi din punct de vedere structural şi includ o serie de eteri aminoalchilici, etilendiamine, propilamine, fenotiazine şi alţi compusi de adiţie ai H Activităţi farmacologice care contribuie la aplicaţii apeutice şi reacţii adverse. Mai recent, au fost dezvoltate şi introduse o serie de mine antihiste de a doua generaţie sau „nesedative" . [6] Agenţii din a doua generaţie au o oarecare asemănare structurală cu agenţii din prima generaţie, dar au fost modificaţi pentru a fi mai specifici în acţiune şi limitati în profilurile lor de distribuţie.

Mecanismul de acţiune

H| antagoniştii pot fi definiţi ca medicamente care inhibă competitiv acţiunea histaminei asupra ţesuturilor care conţin receptori Hi. Tradiţional. H| antagoniştii au fost evaluaţi in vitro în ceea ce priveşte capacitatea lor de a inhiba spasmele induse de histamină într-o bandă izolată de ileon de cobai. Minele antihistaminice pot fi evaluate in vivo în ceea ce priveşte capacitatea lor de a proteja animalele împotriva efectelor letale ale histaminei administrate intravenos sau prin aerosoli.

Pentru a distinge antagonismul competitiv al histaminei de alte moduri de acţiune, indicele pA este aplicat testelor in vitro. Indicele pA, este definit ca inversul ritmului loga al concentraţiei molare a antagonistului care reduce răspunsul unei doze duble de agonist la cel al unei singure doze. Antagoniştii $_{H1}$ mai puternici prezintă o valoare pA2 $_{semnificativ}$ mai mare decât 6. Deşi există multe capcane [17] care trebuie evitate în interpretarea studiilor privind relaţia structură-activitate (SAR) folosind pA; valori, exemplul următor ilustrează distincţia antagonismului competitiv. pA, valorile antag onismului pirilaminc (mepiramină) variază între 9,1 şi 9,4 cu bronhiile umane şi Guineea

ileonul porcului. [15] În schimb, pA? valoarea în atrii de cobai (H, receptor) este 5,3. Astfel, se poate concluziona că pirilaminc este un inhibitor slab, necompetitiv al histaminei la receptorii atriali şi un inhibitor competitiv la receptorii Hi. Caracteristicile structurale necesare pentru interacţiunea eficientă cu aceşti receptori sunt discutate mai jos. Unii antagonişti H, blochează, de asemenea, eliberarea de histamină. Concentraţiile necesare, totuşi, sunt considerabil mai mari decât cele necesare pentru a produce o blocare semnificativă a receptorilor de histamină. Ilie H, antagoniştii nu blochează producţia de anticorpi sau interacţiunile anligen-antibodv • • IK *.

Relaţii structură-activitate

Antagoniştii Hi sunt acum subîmpărţiţi în mod obişnuit în două grupe mari — minele antihististe de prima generaţie sau clasice şi a doua generaţie, sau „nesedative". antihis tamines—bazate în primul rând pe profilurile lor farmacologice generale. [1 "- 19] Diferenţele dintre aceste două serii sunt discutate mai detaliat în secţiunile care urmează. Cele mai detaliate analize SAR publicate pentru H (antagonist«, totuşi, se concentrează pe cerinţele structurale pentru agenţii de prima generaţie. [14 ' 15] Din aceste studii, - cerinţele structurale de bază pentru antagonismul receptorului H| au fost identificate ca cele prezentate în Figura 21-5. În această structură. Ar este arii (inclusiv fenil, fenil substituit şi a doua grupare fenilpiridă), cum ar fi heteroan2-fenil-firid, a *doua* grupare . grupare arii sau arilmetil: *X* este un atom de legătură al OC sau N: *(CH?)** reprezintă un lanţ de carbon, de obicei etil: iar *NRR"* reprezintă! funcţie bazică, amină terminală. Natura atomului de legătură, precum şi modelul de substituţie diaril şi fragmentul amină, au fost utilizate pentru a subclasifica antihistaminele de prima generaţie în secţiunile indicate mai jos.

Acest model de substituţie diaril este prezent atât în antihistaminicele de prima cât şi de a doua generaţie şi este esenţial pentru o afinitate semnificativă a receptorilor H|. Mai mult, mai multe studii SAR sugerează că cele două fragmente arii trebuie să fie capabile să adopte o conformaţie necoplanară unul faţă de celălalt pentru o interacţiune optimă cu H! receptor. [21] „Cele două sisteme aromatice pot fi legate, ca în antihistaminic triciclic; (fenotiazine, dibenzocicloheptani. şi heptene etc.), dar din nou trebuie să fie necoplanare pentru o interacţiune eficientă cu receptorul. Cele mai multe H| antagoniştii conţin substituenţi într-unul dintre inelele arii (de obicei benzen) şi aceştia influenţează potenţa antihistaminică, precum şi biodispoziţia, aşa cum s-a discutat pentru clasele individuale de compuşi în secţiunile de mai jos.

În multe din prima generaţie. sau clasice, mine antihististe. atomul de azot terminal este un fragment dimetilamiv simplu. Amina poate face, de asemenea, parte dintr-o structură heterociclică . cu toate acestea, după cum este ilustrat de piperazine, unele propilamine (pirolidine şi piperidine), unele fenotiazine. dibenzocicloheptenele. şi a doua generaţie

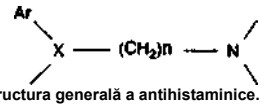


Figura 21-5 ■ Structura generală a antihistaminice.

antihistaminice, în toate cazurile, fragmentul amino este bazic, cu pKa $_s$ variind de la 8,5 la 10, și astfel se presupune că este protonat atunci când este legat de receptor. Porțiunea este de asemenea importantă în dezvoltarea formelor de dozare stabile, solide prin formarea de sare.

Lanțul de carbon al tipicului H l antagoniștii este format din doi sau trei atomi. Ca rezultat, distanța dintre punctul central al sistemului ciclic diaril și atomul terminal de azot în conformația extinsă a acestor compuși variază de la 5 la 6 angstromi (A). O distanță similară între aceste fragmente cheie este observată pentru acele antihistaminice cu libertate conformațională mai mică. În unele serii, ramificarea lanțului de carbon are ca rezultat reducerea activității antihistaminice. Există însă și excepții, așa cum demonstrează prometha zine. care are o activitate mai mare decât omologul său neramificat Când carbonul adiacent atomului de azot terminal este ramificat, există posibilitatea asimetriei. Cu toate acestea, antagonismul ste reoselectiv al receptorului H|-rceptor nu este observat atunci când există chiralitate în acest loc.*' De asemenea, în compușii cu un lanț de carbon nesaturat substituit asimetric (pirobutamina și triprolidină). un izomer geometric prezintă de obicei o afinitate mai mare pentru receptor decât celălalt.

Porțiunea de conectare X a tipicului H l antagoniștii pot fi o porțiune saturată carbon-oxigen sau pur și simplu un atom de carbon sau de azot. Această grupare, împreună cu lanțul de carbon, pare să servească în primul rând ca o grupare distanțier pentru fragmentele farmacoforice cheie. Multe antihistaminice care conțin un atom de carbon în porțiunea de legătură sunt chirale și prezintă legare stereoselectivă la receptor. De exemplu, în seria feniraminc și carbinoxamină. acest atom este chiral, iar analizele in vitro indică faptul că enantiomerii cu configurația 5 au afinitate Hi-receplor mai mare."

În general, antihistaminicele de prima și a doua generație sunt substanțial mai lipofile decât histamina endogenă anterior (sau antagoniștii H2) . [2]' Această diferență de lipofilitate rezultă în primul rând din prezența celor două inele ayi și a fragmentelor amino substituite și, prin urmare, poate reflecta în mod amplu cerințele structurale diferite pentru acțiunea antag onist versus agonistă la H| receptori.

Natura acestui fragment de legătură și natura structurală a fragmentelor arii au fost utilizate pentru a clasifica antihistaminice așa cum este indicat în secțiunile de mai jos. Mai mult, variații ale grupărilor diaril. Fragmentele de conectare X, ajută la natura substituției în lanțul lateral alchil sau azotul termi-«11 dintre diferitele medicamente contează diferențele observate în potența antagonistului, precum și profilurile farmacologice, de biodispoziție și de reacții adverse. Capacitatea acestor medicamente de a prezenta o serie de activități farmacologice este în mare parte deoarece conțin farmacoforul de bază obosit pentru legarea de receptorii muscarinici, precum și adrenergici și serotoninergici. Au fost analizate relațiile dintre ■'ructura antihistaminice și aceste acțiuni suprapuse (H, antagonist, anti- uwlincrgic. și anestezic local).

Consideraţii farmacologice generale

Antihistaminicele clasice au fost utilizate pe scară largă pentru tratamentul asimptomatic (strănut, rinoree și mâncărime (ochi, nas și gât) al rinitei alergice (febra fânului,

nosis), urticarie cronică idiopatică și o serie de alte boli legate de histamină. Aceste utilizări sunt în mod clar atribuite antagonismului lor asupra acțiunii histaminei la receptorii Hi periferici. Medicamentele ameliorează cel mai bine simptomele bolilor alergice la începutul sezonului, când numărul de polen este scăzut. Deși simptomele răcelii comune ar putea fi modificate de antihistaminice, acești agenți nu previn sau vindecă răceala și nici nu scurtează cursul bolii. [19] De asemenea, antihistaminicele au valoare mică sau deloc în boli precum anafilaxia sistemică și astmul bronșic, în care sunt importanți alții autocoizi decât histamina . [1]"

O serie de antihistaminice, în special fenotiazinele și aminoalchil eteri, au acțiuni antiemetice și, prin urmare, pot fi utile în tratamentul greței, vărsăturilor și răului de mișcare.'"' [19 De] asemenea, acei agenți care produc sedare pronunțată au aplicație ca ajutoare pentru somn fără prescripție medicală. sindroame ca urmare a capacității lor de a bloca receptorii muscarinici centrali. [1] "- [19] Și. o serie de antihistaminice, inclusiv prometazina, pirilamina, triplenamina și difenhidramina, prezintă activitate anestezică locală care poate fi utilă terapeutic. [24]

După cum sugerează profilurile farmacologice generale de mai sus, majoritatea antihistaminicelor pot interacționa cu o varietate de receptori de neurotransmițători și alte ținte biomacromoleculare. Acest lucru este cel mai evident printre agenții de prima generație, dintre care mulți funcționează ca antagoniști ai receptorilor muscarinici și, într-o măsură mai mică, a receptorilor adrenergici, serotoninergici și dopaminergici. [16] - [19] Deși unele dintre aceste interacțiuni non-receptori țintă pot avea o anumită valoare terapeutică (așa cum s- a discutat mai sus), mai frecvent ele se manifestă ca reacții adverse care limitează consumul de droguri. Acest lucru este valabil mai ales pentru efectele anticolinergice periferice produse de aceste medicamente și pentru interacțiunile cu o serie de sisteme neurotransmițătoare din SNC care au ca rezultat sedare, oboseală și amețeli . [16] - '"• [19]

Obiectivul principal al cercetării antihistaminice din ultimii 10 până la 15 ani s-a concentrat pe dezvoltarea de noi medicamente cu selectivitate mai mare pentru H l receptori și lipsite de acțiuni nedorite ale SNC. Efectele sedative pronunțate ale unora dintre agenții de prima generație au fost atribuite capacității acestor medicamente de a pătrunde în bariera hemato-encefalică (BBB) din cauza naturii lor lipofile și apoi de a bloca receptorii Ht cerebrali $_{și}$, eventual, alți receptori. [16] Astfel, au fost inițiate eforturi de cercetare pentru a proiecta noi antihistaminice cu capacitate redusă de a pătrunde în SNC și afinitate scăzută pentru receptorii centrali de histamină. Aceste eforturi au condus la introducerea antihistaminicelor de a doua generație, care nu sunt sedative și au activitate antagonistă redusă la alți receptori neurotransmițători la concentrații terapeutice. Proprietățile farmacologice ale acestor agenți sunt discutate mai detaliat mai jos.

În mod surprinzător de puține informații sunt disponibile cu privire la profilurile farmacocinetice și de biodispoziție ale antihistaminicelor de prima generație . [23] În general, compușii sunt sau aliați activi și bine absorbiți, dar biodisponibilitatea orală poate fi limitată de metabolismul de primă trecere. Metaboliții formați depind de structura medicamentului în mare măsură, dar implică de obicei fragmentul amino terțiar. Această funcționalitate poate fi

supuse N-dezalchilării oxidative succesive. dezaminarea și conjugarea cu aminoacizi a acidului rezultat. Gruparea amină poate suferi, de asemenea, N-oxidare. care poate fi reversibil. sau conjugarea directă cu glucuronide. Agenții de prima generație cu inele aromatice nesubstituite și activate (fcnotiazinci) pot suferi hidroxilare aromatică pentru a produce fenoli, care pot fi eliminați ca conjugați? [3] Sunt disponibile date farmacocinetice mai detaliate pentru agenții de a doua generație și sunt incluse în monografiile care urmează.

Antagoniștii Hi prezintă o varietate de interacțiuni medicamentoase semnificative atunci când sunt administrați concomitent cu alți agenți terapeutici. De exemplu. Inhibitorii MAO prelungesc și intensifică acțiunile anticolinergice ale antihistaminicelor."*' [18,] '"• [23] De asemenea, efectele sedative ale acestor agenți pot potența activitatea depresivă a barbituricelor, alcoolului, analgezicelor narcotice . si alte depresive. Recent, s-a descoperit că mai multe dintre antihistaminicele de a doua generație pot produce aritmii care pun viața în pericol atunci când sunt administrate concomitent cu medicamente care le inhibă metabolismul. [16] - [18] Aceste interacțiuni sunt discutate mai detaliat în secțiunile de mai jos.

Clasele de droguri antagoniste de prima generație H

AMINOALCHIL ETERI (ETANOLAMINE)

Antihistaminicele aminoalchil eter sunt caracterizate prin prezența unui fragment de conectare CHO (X) și a unui lanț cu doi sau trei atomi de carbon ca fragment de legătură între diaril-cheie și grupările amino terțiare (Fig. 21-6). Majoritatea compușilor din această serie sunt derivați simpli A'.A'-dimetilcthanolaminc și sunt astfel clasificați într-un număr de texte. Clem astina și difenilpiralinc diferă de acest model structural de bază, prin aceea că fragmentul de azot bazic și cel puțin o parte a lanțului de carbon fac parte dintr-un sistem inelar heterociclic și există trei atomi de carbon între atomii de oxigen și azot.

Difenhidramina, derivatul difenil simplu, a fost primul membru util din punct de vedere clinic al seriei de cthanolamine și servește drept prototip. Alți derivați utili din punct de vedere terapeutic ai difenhidraminei au fost obținuți prin *substituirea* metilului (metildifcnhidramină). metoxi (me-drylamină). cloro (clorodifcnhidramină). sau bromo (bromodifenhidraminc) pe unul dintre inelele fenil. Se pare că acești derivați au profiluri terapeutice mai bune decât difenhidramina din cauza efectelor adverse reduse. [23]

Înlocuirea unuia dintre inelele fenil ale difenhidraminei cu o grupare 2-piridil, ca în doxilamină și carbi-

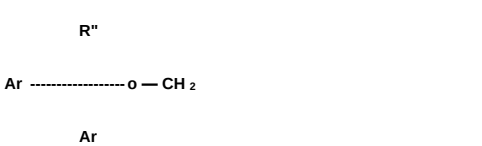
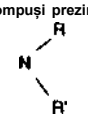


Figura 21-6 ■ Structura generală a eterilor aminoalchilici.

noxaminc. intensifică activitatea antihistaminica. Acești compuși prezintă activități antihistaminice orale cu 40 și, respectiv, 2 lire mai mari decât difenhidramina la animale [7,]



Ca rezultat al unui carbon benzilic substituit asimetric. majoritatea eteri aminoalchilici sunt optic activi. Studiile Moa indică faptul că enantiomerii individuali diferă semnificativ în activitatea antihistaminica, activitatea rezidând predominant în cei 5 enantiomer. [22]

Structura diaril terțiar aminoalchil eter care caracterizează acești compuși servește, de asemenea, ca un farmacofor al receptorilor muscarinici. Ca urmare, medicamentele din acest grup posedă activitate anticolinergică semnificativă, care poate spori acțiunea de blocare a H, asupra secrețiilor exocrine. Drow -sinessul este un efect secundar comun eterii aminoalhl terțiari, probabil ca rezultat al capacității acestor compuși de a pătrunde în BBB și de a ocupa receptorii H centrali. Deși acest efect secundar este exploatat în ajutoarele de dormit fără prescripție medicală (OTC), el poate interfera cu îndeplinirea sarcinilor care necesită vigilență mentală. [8, 19] Frecvența efectelor secundare Gl în această serie de antihistaminice este relativ scăzută. în comparație cu antihisuminele ctilendiaminice. [18,]

În ciuda utilizării lor extinse. datele farmacocinetice» această serie de compuși sunt relativ limitate. Majoritatea numerelor acestei serii sunt aparent căi h metabolizate extensiv, incluzând N-oxidarea și N-dezalchilare oxidativă succesivă urmată de conjugarea aminoacizilor a metaboliților acizi rezultați. [23]

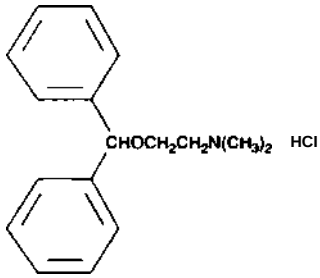
Structurile derivaților de aminoalchil eter, ata cu proprietăți fizico-chimice, date de activitate terapeutică de bază și informații despre forma de dozare sunt furnizate în monografiile care urmează.

Clorhidrat de difenhidramină, USP. Clorhidrat de dramină difenij. 2-(diphcnilmclhoxi)-MMdimclh)i clorhidrat de ctanamină (Benadryl), are un ulei, lipidic-»! Baza liberă ublc disponibilă sub formă de sare clorhidrat cu gust amar, care este o pulbere cristalină stabilă, albă, solubilă în apă (I: l). alcool (1:2). și cloroform (1:2). Vela Il o valoare pK„ de 9. iar o soluție apoasă 1% are un pH <1 aproximativ 5.

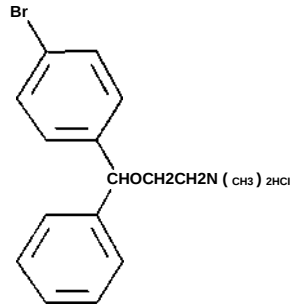
Pe langa actiunea antihistaminica, difenhidramina;v inhiba antidiskinctic. antiemetic, antitussivc. și sedan: proprietăți. Este utilizat în produsele OTC pentru somn. În intervalul de doze USD de la 25 la 400 mg. difenhidramina nu este un H hi# activ, antagonist: are proprietăți anticolinergice și sedan:. Conversia la o vele de amoniu cuaternar nu modifică foarte mult acțiunea antihistaminica , dar are acțiunea anticolinergică.

Ca agent antihistaminic, difenhidramina este remediată în diferite afecțiuni alergice și. la un eOu mai mic ca antispastic. Se administrează fie pe cale orală, fie pe cale orală în tratamentul urticariei, al rinitei sezoniere, febrei lb.) și al unor dermatoze. Cel mai frecvent cadran lateral este somnolența și utilizarea concomitentă de heverae alcoolică. și alte deprimante ale SNC trebuie evitate.

Doza uzuală pentru adulți: orală. 25-50 mg; IM sau IV, 10-50 mg
Forme de dozare: capsule, elixir, sirop, tablete, injectare



Clorhidrat de difenhidramină



Clorhidrat de bromodifenhidramină

Dimenhidrinat. USP. **Sarea 8-cloroteofilinat rtheoclatO a difenhidraminei. 8-cloroteofilină .'•(difenilmetoxi)-/V,/V-dimetiletilamină compus ■Drainamină). este o pulbere albă cristalină, inodoră, care este (ușor solubilă în apă și liber solubilă în alcool și cloroform.**

Dimenhidrinatul (vezi structura de mai jos) este recomandat pentru greața de rău de mișcare și pentru hiperemeză gravilanintă (greața de sarcină). Pentru prevenirea mișcării .«kkness. doza trebuie luată cu cel puțin o jumătate de oră înainte de începerea călătoriei. Trebuie respectate avertismentele enumerate pentru difenhidramina .

Doza uzuală pentru adulți: orală. 50-100 mg/4 ore; IM sau IV, 50 mg/ 4 ore: reeuil. 100 mg qd sau bid
Forme de dozare: Elixir, sinip. tablete, injectare, supozitoare

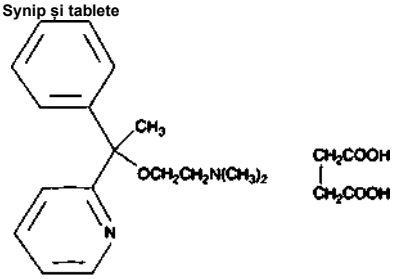
Clorhidrat de sromodifenhidramină, USP. **Clorhidrat de broitxlifenhidramină. Clorhidratul de 2-[(4-bromfenil)-fcnilmctoxi|-/V./V-dinielhylethanaminc clorhidrat de lAmbodryl), este o pulbere de linie cristalină de culoare deschisă, care este liber solubilă în apă și în alcool. În comparație cu difenhidramina, bromodifenhidramina este mai solubilă în lipide și a fost de două ori mai eficientă în protejarea porcilor de ptinea împotriva efectelor letale ale aerosolilor de histamină.**

Doza uzuală pentru adulți: orală. 25 mg/4-6 ore Forme de dozare: Capsule și elixir

Succinat de doxilamină. USP. **Sarea succinat acid (bisuccinatc) a doxilaminei. 2-[a-[2-(dimctilamino)cth-oxi|-a-metilbenz.il]piridinc bisuccinatc (Decapryn Succinat). este o pulbere albă până la alb-crem cu miros caracteristic. Este solubil în apă (1:1). alcool (1:2). și cloroform (1:2). O soluție de 1% are un pH de aproximativ 5.**

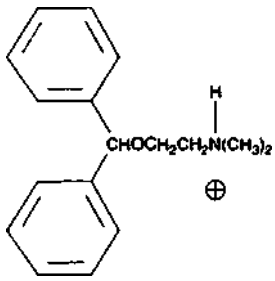
Sucinatul de doxilamină este comparabil ca potență cu difenhidramina. Este un hipnotic bun pe timp de noapte, în comparație cu secobarbital. [25] Utilizarea concomitentă de alcool și alte medicamente deprimante ale SNC trebuie evitată.

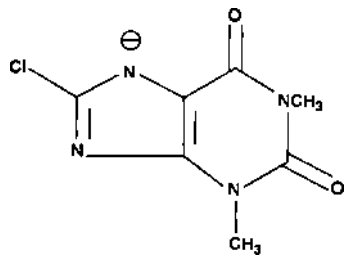
Doza uzuală pentru adulți: orală. 12,5-25 mg/4-6 ore Forme de dozare: Synip și tablete



Doxylamine Succinate

Maleat de carbinoxamină. USP. **Baza liberă uleioasă, solubilă în lipide a carbinoxaminei este disponibilă sub formă de sare bima leat amară. (r/./)-2-|p-clor-a-[2-(dimetilamino)ctoxi|-**



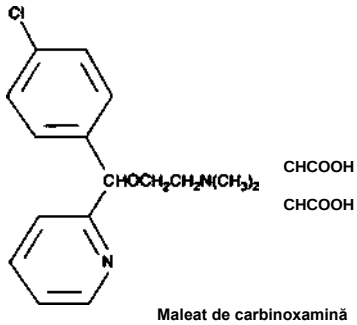


bimaleat de benzil Jpiridină (Clistin). o pulbere cristalină albă care este foarte solubilă în apă și liber solubilă în alcool și în cloroform. pH-ul unei soluții de 1% este între 4,6 și 5,1.

Carbinoxamina este un antihistaminic puternic și este disponibilă sub formă de amestec racemic. Carbinoxamina diferă structural de clorfeniramină doar prin faptul că are un atom de oxigen separat atomul de carbon asimetric de lanțul lateral aminoetil. Izomerul *levo* mai activ al carbinoxaminei are configurația absolută (5) [26] și poate fi suprapus pe izomerul

dextro mai activ *(* configurația S* [2]) al clorfeniraminei.

Doza uzuală pentru adulți: orală. 4-8 mg tid sau qid Forme de dozare: Elixir și tablete



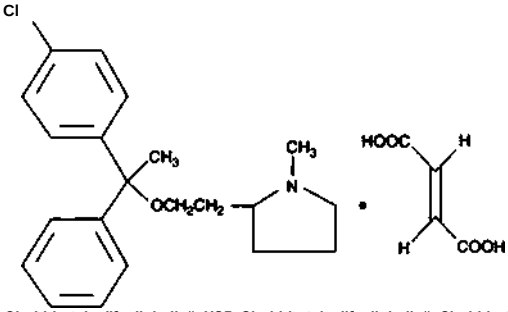
Maleat de carbinoxamină

Fumarat de Clemastine, USP. Clemas dextrogitori . 2-[2-[1-(4-clorfenil)-1-feniletoxi (etil)-1-metilpirolidină hidrogen fumarat (1:1) (Tavist), are doi centri chirali, fiecare având configurația absolută *(R)* . O comparație a activităților antipodului indică faptul că centrul asimetric apropiat de azotul din lanțul lateral are o importanță mai mică pentru activitatea antihistaminica. [16]

Acest membru al seriei de etanolamine se caracterizează printr-o durată lungă de acțiune, cu o activitate care atinge un maxim în 5 până la 7 ore și persistă timp de 10 până la 12 ore. Este bine absorbit atunci când este administrat pe cale orală și este excretat în principal prin urină. Efectele secundare sunt cele intalnite de obicei cu aceasta serie de antihistaminice. Clemastina este strâns legată de clorfenoxamină, care este utilizată pentru activitatea sa centrală de blocare colinergică. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că clemastina are o activitate antimuscarinică semnificativă.

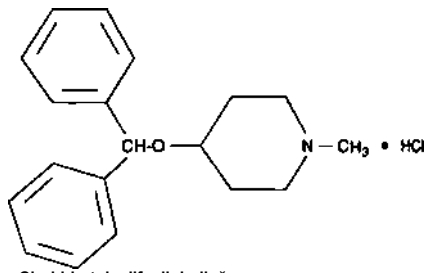
Doza uzuală pentru adulți: orală. 1,34 mg bid sau 2,68 mg qd io tid Forme de dozare: sirop și tablete

Cl



Clorhidrat de difenilpiralină, USP. Clorhidrat de difcnilpiralină. Clorhidratul de 4-(difenilmetoxi)-1-metilpipendină (Hispril. Diafen) apare sub formă de pulbere cristalină albă sau ușor murdară, care este solubilă în apă sau alcool. Difenilpiralina este înrudită structural cu difenhidramină cu lanțul lateral aminoalchil încorporat într-un inel piperidinic. Este un antihistaminic puternic. iar doza uzuală este de 2 mg de 3 sau 4 ori pe zi. Clorhidratul este disponibil sub formă de capsule cu eliberare susținută de 5 mg.

Doza uzuală pentru adulți: orală. 5 mg/12 ore Forme de dozare: capsule cu eliberare prelungită



Clorhidrat de difenilpiralină

ETILENEDIAMINE

Antihistaminicele etilendiaminice sunt caracterizate prin prezența unui atom de legătură de azot (X) și a unui lanț de atomi two-cart™ ca fragment de legătură între fragmentele diaril cheie și amino terțiar (Fig. 21-7). Toți compușii din această serie sunt diariletilendiamine simple, cu excepția anlazolintului, în care amina terminală și o porțiune a lanțului de carbon sunt incluse ca parte a unui sistem ciclic de imidazolină, deoarece diferă semnificativ în profilul său farmacologic . antazolina nu este întotdeauna clasificată ca un derivat de etilendiamină.

Fenbenzamina a fost primul membru util din punct de vedere clinic al acestei clase și a servit drept prototip pentru dezvoltarea unor derivați mai eficienți. Înlocuirea părții fenil a fenbenzaminei cu un sistem 2-piridil a produs tripelenamină, un blocant semnificativ mai eficient al receptorilor de histamină. [23] Înlocuirea *unui parametoxi* (pirilamiK sau mepiramină), cloro (cloropiramină). sau bromo (bromtrielenamină) îmbunătățește și mai mult activitatea. [23] Înlocuirea grupării benzii a tripelenaminei cu o grupare 2-tienilmetil a furnizat metapirilenă. iar înlocuirea grupării 2-piridil a tripelenaminei cu o porțiune pirimidinil (mulți cu substituție p-metoxi) a produs thonzyiamină. ambele care funcționează ca antagoniști puternici ai receptorilor H_1. [23]

În toți acești compuși, gruparea amin) alifatică sau terminală este semnificativ mai bazică decât atomul de azot legat de fragmentul diaril; electronii nelegați de pe jurnalul tlr l azotul sunt delocalizați de inelul aromatic și dr

N — CH; - CH_2

Clemastine Fumarate

Figure 21-7 ■ General structure of the ethylenediamines

reducerea rezultată a densității electronilor asupra azotului scade bazicitatea. Astfel, gruparea amino alifatică din etilendiamine este suficient de bazică pentru formarea de săruri utile farmaceutic.

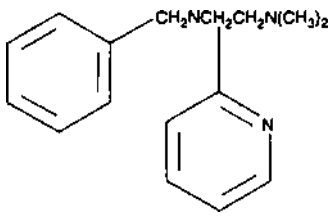
Etilcnediaminele au fost printre primele antihistaniine utile. [23] Sunt antagoniști ai H, foarte eficienți, dar prezintă, de asemenea, o frecvență relativ ridicată a efectelor secundare deprimante ale SNC și Gl. [19] Acțiunile anticolinergice și antiemetice ale acestor compuși sunt relativ scăzute. comparativ cu lho.se a majorității celorlalte antihistaminice clasice. Antihistaminicele de tip piperadnă și fenotiazină conțin și porțiunea elilendiamină, dar acești agenți sunt discutați separat deoarece prezintă - proprietăți farmacologice semnificativ diferite.

Sunt disponibile relativ puține informații cu privire la farmacocinetica acestei serii de compuși. Tripelenamina este metabolizată la om prin N-glucuronidare. N- oridare. și oxidarea piridil urmată de uronidarea fenol gluc. Se anticipează că alți membri ai acestei serii vor fi metabolizați în mod similar. [23]

Structurile formelor de sare ale antihistaminicelor etilendiaminice comercializate, împreună cu proprietățile fizico-chimice . profilurile de activitate terapeutică de bază și forma de dozare în formare. sunt furnizate în monografiile de mai jos.

ttpelennamin Citrat, USP. Baza fără ulei de citrat de tripelennaminc. Citrat de 2-|benzil|2-(dimetilamino)etil)-aminolpiridină (1:1). PBZ (Pyribcnzamine Citrat), este disponibil sub formă de sare monocitrat mai puțin amară, care este o pulbere cristalină albă, liber solubilă în apă și în alcool . O soluție de 1% are un pH de 4,25. Pentru administrarea orală în forme de doză lichidă, sarea citrat este mai puțin amară și, prin urmare, mai gustoasă decât clorhidratul. Din cauza diferenței de greutăți moleculare, dozele celor două săruri trebuie egalate - 30 mg de sare de citrat este echivalent cu 20 mg de sare clorhidrat.

Doza uzuală pentru adulți: orală. 25-50 mg/db ore Forme de dozare: Elixir



Trfpelennamlne Citrat sau HCl

Clorhidrat de iripelenamină, USP. Tripelcnna- Clorhidratul Tune este o pulbere cristalină albă care se întunecă- «1 încet la expunerea la lumină. Sarea este solubilă în apă •1.0.77) și în alcool (1:6). Are un pK_a de aproximativ 9. iar o soluție •11% are un pH de aproximativ 5,5.

Tripelennaminc. prima elilendiamină dezvoltată în laboratoarele americane, este bine absorbită atunci când este administrată pe cale orală. Pe baza experienței clinice, pare a fi la fel de eficient CA difenhidramina și poate avea avantajul unor reacții secundare mai puțin severe. Poate să apară somnolență.

cu toate acestea, și poate afecta capacitatea de a îndeplini sarcini care necesită vigilență. Ar trebui evitată utilizarea concomitentă a băuturilor alcoolice.

Doza uzuală pentru adulți: comprimate Omi. 25-50 mg/4-6 ore: eliberare prelungită. 100 ing/8-12 ore

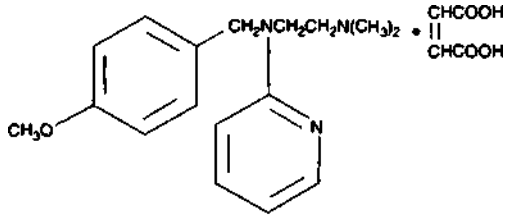
Forme de dozare: tablete, tablete cu eliberare prelungită

Maleat de pirilamină, USP. Baza liberă uleioasă de pirilaminc este disponibilă ca sare de maleat acid, pirilamină masculină . 2-| Maleat de 12-(dimetilamino)etil](p-metoxibenzil lamino]-piridinc (1:1). mepiramină. care este o pulbere cristalină cu un miros slab și un gust amar, salin. Sarea este solubilă în apă (1:0,4) și liber solubilă în alcool. O soluție de pH de aproximativ 10% sau alcool peste 10%. baza liberă uleioasă începe să precipite.

Pirilamina diferă structural de tripelennaminc prin faptul că are o grupare metoxi în poziția *para* a radicalului benzii. Diferă de precursorul său mai toxic și mai puțin puternic fenbenzamina (Antergan) prin faptul că are o grupare 2-piridil pe atomul de azot în locul unei grupări fenil.

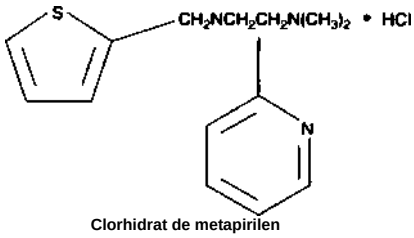
Din punct de vedere clinic, pirilamina și tripclenamina sunt considerate printre antihistaminicele mai puțin puternice. Sunt foarte puternice . totuși, în antagonizarea contracțiilor induse de histamină ale ileonului de cobai. [14] Datorită acțiunii anestezice locale pronunțate, medicamentul nu trebuie mestecat, ci luat cu alimente.

Doza uzuală pentru adulți: orală. 25-50 mg/6-8 ore Forme de dozare: Tablete



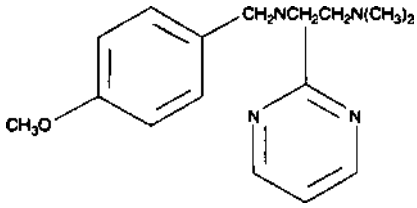
Pyrilamine Maleate

Clorhidrat de metapirilen. Baza fără ulei este disponibilă sub formă de sare monoclorhidrat cu durată amărui, clorhidrat de metapirilic. Monoclorhidrat de 2-|[2-(dimctilamino)ctil|-2-tienilaininojpiridinc (Histadyl). Este o pulbere cristalină albă care este solubilă în apă (1:0,5). în alcool (1:5). și în cloroform (1:3). Soluțiile sale au un pH de aproximativ 5,5. Il diferă structural de tripclenamină prin faptul că are o grupare 2-thcnil (tiophcnc-2-metilen) în locul grupării benzii. Inelul tiofen Tlic este considerat izosteric cu inelul benzenic, iar isoslercurile prezintă activitate similară. Un studiu al conformației în stare solidă a clorhidratului de metapirilenă a arătat că conformația *trans* este preferată pentru cei doi atomi de azot elilendiamină. Food and Drug Administration a declarat metapirilena ca un potențial - cancerigen în 1979. și toate produsele care o conțin au fost rechemate.



Clorhidrat de metapirilen

Clorhidrat de Thonzilamină. Clorhidratul de thonzilamină , 2-[[2-(dimetilamino)etil|(p-metoxibenzil)amino|piriniidină clorhidrat, este o pulbere cristalină în timp ce este solubilă în Waler (1:1). în alcool (1:6). și în cloroform (1:4). O soluție apoasă 2% are un pH de 5,5. Are activitate similară cu Iripelennaminei, dar se spune că este mai puțin toxică. Doza uzuală este de 50 mg de până la 4 ori pe zi. Il este disponibil în anumite produse combinate.



Clorhidrat de Thonzilamină

Fosfat de antazolină. Fosfat de antazolină. Fosfatul de 2-[(JV-benzilanilino)metil]-2-imidazolină dihidrogenată apare ca o pulbere cristalină amară, de culoare albă până la aproape albă, care este solubilă în apă. Il are un pK_a de 10,0. iar o soluție 2% are un pH de aproximativ 4,5. Antazolina, ca și elilendiaminele, conține o grupare JV-benzilanilino legată lo un azot bazic printr-un lanț lwo-carbon.

Antazolina este mai puțin activă decât majoritatea celorlalte medicamente antihistaminice , dar se caracterizează prin lipsa iritației locale . Sarea de fosfat mai solubilă se aplică topic pe ochi într-o soluție de 0,5%. Clorhidratul mai puțin solubil se administrează pe cale orală. În plus, la utilizarea sa ca antihistaminic, antazolina are de peste două ori puterea anestezică locală a procainei și prezintă, de asemenea, acțiuni anticolinergice.

PIPERAZINE (CICLIZINE)

Piperazinele sau ciclizinele pot fi considerate, de asemenea, derivați de etilendiamină sau etilendiamine ciclice (ciclizine): în această serie, totuși, fragmentul de legătură (Xik o grupă CHN și lanțul de carbon, funcționalitatea amină terminală și atomul de azot al grupării de legătură sunt toate parte dintr-un fragment piperazinic (Fig. 21-8). Diferențele structurale primare din această serie implică natura substituenilor inelului *paraaromatic* (H sau Cl) și, mai important, natura substituentului de azot al piperazinei terminale.

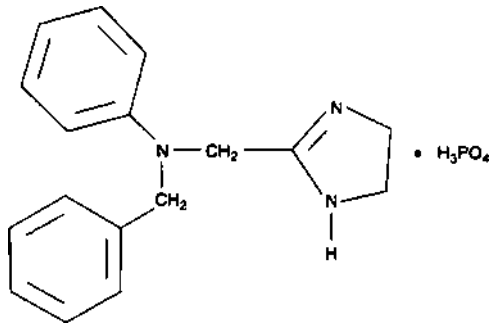
Piperazinele sunt antihistaminice moderat puternice, cu o incidență scăzută a somnolenței. *• [1,1 27] Se recomandă totuși un avertisment cu privire la posibilitatea unei oarecare slăbiri a vigilenței mentale. Activitatea anlihistaminioului de tip piperazină este caracterizată printr-un debut lent și o durată lungă de acțiune. Acești agenți prezintă activitate antimuscarinică periferică și centrală, care poate fi responsabilă pentru efectele antiemelice și anlivertige. '*• [19] Agenţii diminuează stimularea vestibulară şi pot acționa asupra zonei de declanșare a chemoreceptorilor medulari. Titus ca grup, acești agenți sunt probabil mai utili ca antiemetice și antigreaze și în tratamentul bolii de mișcare.

Unii membri ai acestei serii au prezentat un potențial teratogenic puternic, inducând o serie de malformații la șobolani. Norclorciclizina, un metabolit al acestor piperazine, a fost propusă ca fiind responsabilă pentru efectele teratogene ale medicamentelor părinte. [2 "]

Studiile metabolice din această serie de compuși s-au concentrat în principal pe ciclizină și clorciclizină. iar acești compuși suferă o biotransformare similară. Căile primare implică N-oxidarea și N-demetilarea, iar ambii acești metaboliți sunt lipsiți de activitate antihistaminica . [23]

Structurile formelor de sare comercializate ale antihistaminicelor piperazinice, împreună cu proprietățile fizico-chimice, profilurile activității terapeutice ale basului și informațiile despre forma de dozare, sunt furnizate în monografiile de mai jos.

Clorhidrat de ciclizină, USP. Clorhidrat de ciclizină , monoclorura de l-(difenilmetil)-4-metilpiperazină (Marezine), apare ca o pulbere sensibilă la lumină, în timp ce pulbere cristalină cu gust amar. Este ușor solubil



Antazoline Phosphate

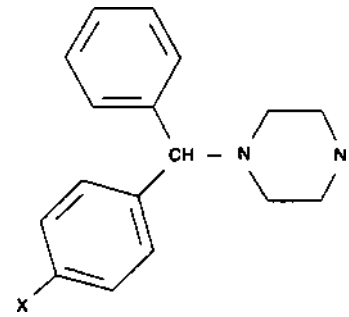
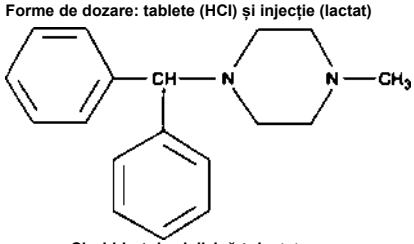


Figure 21-8 ■ General structure of the piperazines

în apă (1:115). în alcool (1:115) și în cloroform (1:75). Este utilizat în principal în profilaxia și tratamentul rău de mișcare. Sarea lactat (Cyclizine Lactate Injection . USP) este utilizată pentru injectare intramusculară din cauza solubilității limitate în apă a clorhidratului. Injecția trebuie păstrată într-un loc rece deoarece, dacă este păstrată la temperatura camerei timp de câteva luni, se poate dezvolta o ușoară nuanță galbenă. Acest lucru nu indică o pierdere a potenței biologice .

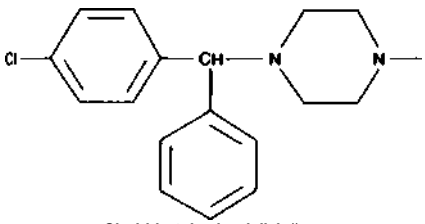
Doza uzuală pentru adulți: orală. 50 mg/4-6 ore: IM. 50 mg/4-6 ore Forme de dozare: tablete (HCl) și injecție (lactat)



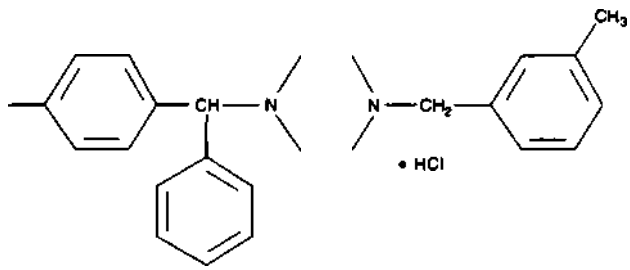
Clorhidrat de ciclizină *la* lactat

Clorhidrat de clorciclizină, USP. **Clorciclizina clorhidrat, 1 -(p-cloro- orpheny 1 be nzy i)-4-methyip iper-azirte monoclorhidrat, o pulbere cristalină albă, sensibilă la lumină, este solubilă în apă (1:2), în alcool (1:11), «Ind în cloroform (1:4). Soluția Al % are un pH între 4,8 și 5,5.**

Disubstituția sau substituirea halogenului în poziția 2 sau 3 a oricăruia dintre inelele benzhidril are ca rezultat un compus mult mai puțin puternic. Clorciclizina este indicată în ameliorarea simptomatică a urticariei, febrei fânului și a anumitor alte afecțiuni alergice.



Clorhidrat de clorciclizină



Meclizlne Hydrochloride

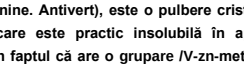


Figura 21-9 ■ Structura generală a propilaminelor.

Clorhidrat de meclizină, USP. Plimbare **cu meclizină hidroclor . Diclorhidratul de l-(j-clor-a-fenilbenzil)-4-(m-metilbenzil)piperazină monohidrat (Bonine. Antivert), este o pulbere cristalină insipidă, albă sau ușor gălbuie, care este practic insolubilă în apă (1:1.000). Diferă de clorciclizină prin faptul că are o grupare /V-zn-metilbenzil în locul grupării /V-metil. Deși este un antihistaminic moderat puternic. meclizina este utilizată în primul rând ca antigreață în prevenirea și tratamentul rău de - mișcare și în tratamentul greței și vărsăturilor asociate cu vertij și radiații.**

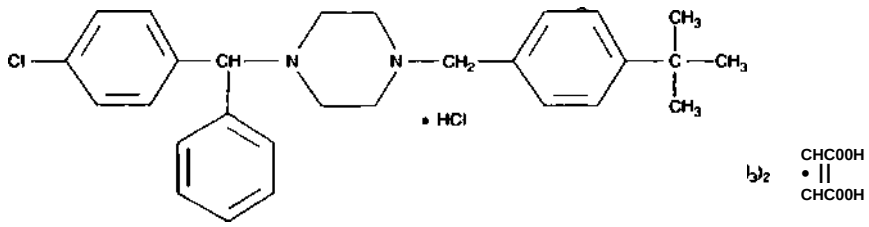
Doza uzuală pentru adulți: orală. 25-50 mg
Forme de dozare: tablete și tablete masticabile

Clorhidrat de Buclizină, USP. **Buclizine hydrochlo ride. diclorhidrat de l-(p-rertbutilbenzil)-4-(p-clor-a-fenilbenzil)piperezină (Bucladin-S). apare sub formă de pulbere cristalină albă până la ușor galbenă care este insolubilă în apă. Bulizina foarte solubilă în lipide are proprietăți deprimante ale SNC, antiemetice și antihistaminice. Sarea este disponibilă în tablete de 50 mg pentru administrare orală. Doza uzuală este de 50 mg cu 30 de minute înainte de călătorie și se repetă în 4 până la 6 ore, după cum este necesar.**

Doza uzuală pentru adulți: orală. 50 nig/4-6 ore Forme de dozare: Tablete

PROPILAMINE (DERIVAȚI DE MONOAMINOPROPIL)

Antihistaminicele propilaminice sunt caracterizate structural printr-un atom de carbon sp ^{5} sau sp ^{2} de legătură cu un lanț de carbon din doi atomi de carbon suplimentari care leagă fragmentele cheie terțiare amino și diaril farmacofor (Fig. 21-9). Acele propilamine cu o porțiune de legătură cu carbon saturat sunt denumite în mod obișnuit *feniramine.* Toate feniraminele constau dintr-o grupare fenil și 2-piridil arii și un fragment terminal dimetilamino. Acești compuși diferă numai prin substituentul fenil din poziția *para* —H (fe-



Buclizlne Hydrochloride

niratninc). Cl (clorfeniramină) şi Br (mina de bromfenira). Feniraminele halogenate sunt semnificativ mai puternice (de 20 până la 50 de ori) şi au o durată mai lungă de acţiune. [23]

Toate feniraminele sunt molecule chirale, iar derivaţii substituiţi cu halogcn au fost dizolvaţi prin cristalizarea sărurilor formate cu acid rZ-lartaric. Activitatea antihistaminica rezidă aproape exclusiv în stereoizomerii *S*. [22]

Propilaminele cu o porţiune de legătură nesaturată includ derivaţii deschisi pirobutaminc şi triprolidină şi analogii ciclici dimetidenă şi fenindamină. În propilaminele cu lanţ deschis. un sistem de legături duble aromatice coplanare pare a fi un factor important pentru activitatea antihistaminică . Gruparea pirolidino a acestor compuşi este amina terţiară a lanţului lateral care conferă cea mai mare activitate antihistamică . Rigiditatea conformaţională a propilaminelor nesaturate a oferit un model util pentru a determina distanţele dintre diaril-cheie şi fragmentele farmacoforice terţiare în antagonizării receptorului Hr , o distanţă de 5 până la 6 A.

Antihistaminicele din acest grup sunt printre cei mai activi antagonişti Hi. Agenţii din această clasă produc, de asemenea, mai puţină sedare decât celelalte antihistaminice clasice (cu toate acestea, o proporţie semnificativă de pacienţi experimentează acest efect) şi au o acţiune anticmctic mică. Ei fac. totuşi, prezintă activitate anticolinergică semnificativă, deşi mai mică decât eterii aminoalchilici şi fenotiazinele. [IB , I9 - 23]

În seria propilaminei, farmacocinetica clorfeniraminei a fost studiată cel mai pe larg la om. [23] Biodisponibilitatea orală este relativ scăzută (30 până la 50%) şi poate fi limitată de metabolismul de prim pasaj. Metaboliţii primari pentru acest compus şi pentru alţi membri ai acestei serii sunt produşii de mono- şi di-N-dcalchilare. Oxidarea completă a fragmentului amino terminal urmată de conjugarea cu glicină a fost, de asemenea, raportată pentru mina bromphenira. Timpul de înjumătăţire plasmatică a clorfeniraminei variază de la aproximativ 12 ore până la 28 de ore, în funcţie de calea de administrare (oral versus IV). [23]

Structurile formelor de sare comercializate ale antihistaminicelor pro pilamine, împreună cu proprietăţile fizico-chimice. Profilurile de bază ale activităţii terapeutice şi informaţiile despre forma de dozare sunt furnizate în monografiile de mai jos.

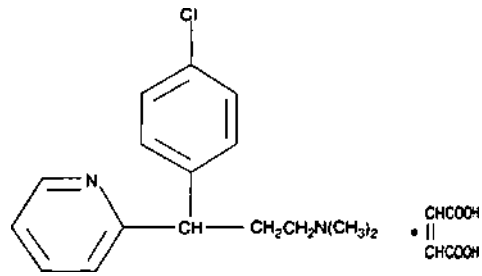
Maleat de feniramină. **Maleat de feniramină, 2-| «-[2-dimetilaminoelil]benzil]piridină bimaleatc (Trimeton, Inhiston). este o pulbere cristalină albă, cu un miros slab asemănător unei amine, care este solubilă în apă (1:5) şi foarte solubilă în alcool.**

Acest medicament este cel mai puţin puternic membru al seriei şi este comercializat ca racemat. Doza obişnuită pentru adulţi este de 20 to 40 mg de 3 ori pe zi. Este disponibil în anumite produse combinate.

Maleat de feniramină

Maleat de clorfeniramină, USP. **Maleat de clorfeniramină. (±)2-[/>-clor-«-[2-dimctilamino)etil|henzil| bimaleat de piridină (Chlor-Trimeton). este o pulbere cristalină albă care este solubilă în apă (1:3.4). în alcool 11:111). şi în cloroform (1:10). Il are un pK a de 9,2. iar o soluţie apoasă are un pH între 4 şi 5. Clorarea minei de fenira în poziţia *para* a inelului fenil măreşte puterea de 10 ori fără o modificare apreciabilă a toxicităţii. O parte a activităţii antihistaminice constă în izomerul *dextro* (sec dexclorfcniramină de mai jos). Doza uzuală este de 2 «4 mg de 3 sau 4 ori pe zi. Are un timp de înjumătăţire de 12 până la 15 ore.**

Doza uzuală pentru adulţi: orală. 4 mg/4-6 ore; eliberare prelungită. 8-1) mg/8-12 ore: IM. IV sau SC. 5-40 mg
Forme de dozare: capsule cu eliberare prelungită, sirop, tablete, comprimate cine hie, tablete cu eliberare prelungită, injecţie



Maleat de clorfeniramină
Maleat de dexclorfeniramină

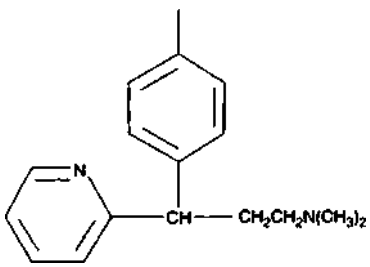
Maleat de dexclorfcniramină, USP. **Dexchlorple niraminc (Polarantine) este enantiomerul dextrogiro d**

clorfeniramină. Studiile in vitro și in vivo ale enantiomorfilor clorfeniraminei au arătat că activitatea antihistaminica există predominant în izomerul *dextro* . După cum s- a menționat mai sus, izomerul *dextro* are configurația *(St.* [22] , care este superpozabilă pe configurația (.S') a enantiomorfului levogitor mai activ al carbinoxaminei.

Doza uzuală pentru adulți: orală. 2 nig tid sau qid
Forme de dozare: Synip. comprimate, comprimate cu eliberare prelungită

Maleat de bromfeniramină, USP. Maleat de bromfeniramină. (+)2-|/>-bromo-a-[2-(dimetilamino)etil)benzi1]piridină bimalcat (Dimctanc). diferă de clorfenir amina prin înlocuirea atomului de clor cu un atom de brom. Acțiunile și utilizările sale sunt ca cele ale clorfeniraminei. Il are un timp de înjumătățire de 25 de ore, care este aproape dublul celui al clorfeniraminei.

Doza uzuală pentru adulți: orală. 4 mg tid sau qid: cu eliberare prelungită. 8-12 mg/8-12 ore: IM. IV. sau SC. 10 mg/8-12 ore
Forme de dozare: Elixir, tablete, tablete cu eliberare prelungită, injecție



CHCOOH II
CHCOOH

Maleat de

Brompheniramine Maleate

dexbromfeniramină, USP. La fel ca congenerul clorului, activitatea antihistaminica a minei de bromfenira exista predominant in izomerul *dextro* , dexbromfeniramina malcutc (Disomer). și are o potență comparabilă.

Fosfat de pirobutamină. Fosfat de pirobutaminc . (E)-l-[4-(4-clorfenil)-3-fenil-2-butenil|pir-tolidin difosfat (Pyronil). apare ca un cristalin alb pulbere care este solubilă în proporție de 10% în apă caldă. Pirobutamina a fost investigată inițial ca sare clorhidric, dar difosfatul a fost absorbit mai ușor și mai complet. Studiile clinice indică faptul că are o acțiune prelungită, cu un debut de acțiune relativ lent. Proprietățile anti-histaminice slabe ale mai multor analogi indică importanța de a avea o unitate plană ArC = CH-CHjN și o grupare pir- rolidină ca amină terțiară a lanțului lateral. [14]

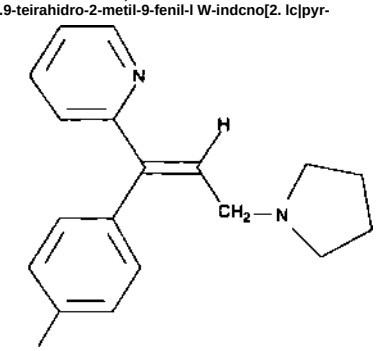
Clorhidrat de triprolidină, USP. Clorhidrat de triprolidină . (E)-2-(3(l-pirolidinil)-lp-tolilpropenil|piridin monoclorhidrat monohidrat (Actidil). apare ca o pulbere cristalină albă, cu nu mai mult de un miros ușor, dar neplăcut. Este solubilă în apă și în alcool, iar soluțiile sale sunt alcaline pentru turnesol.

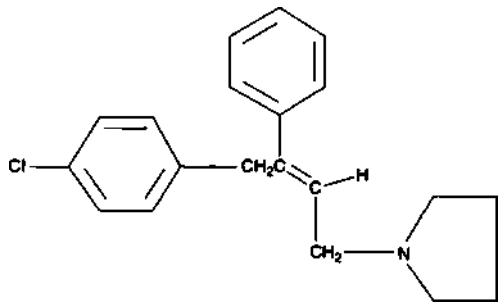
Activitatea este limitată în principal la izomerul geometric în care gruparea pirolidinometil este *Irons* la gruparea 2-piridil. Studiile farmacologice [24] confirmă activitatea ridicată a triprolidinei și superioritatea *(Et* peste izomerii corespunzători (Z) ca antagoniști H (. La situsurile ileonului de cobai, afinitatea triprolidinei pentru receptorii H a fost de peste 1.000 de ori afinitatea partenerului său (Z).

Potența relativă a triprolidinei este de același ordin cu cea a dexclorphcnirtiminc. Efectul maxim apare la aproximativ 3,5 ore după administrarea orală, iar durata efectului este de aproximativ 12 ore.

Clorhidrat de triprolidină

Tartrat de fenindamină, USP. tartrat de fenindamină. 2.3.4.9-teirahidro-2-metil-9-fenil-l W-indcno[2. lc|pyr-



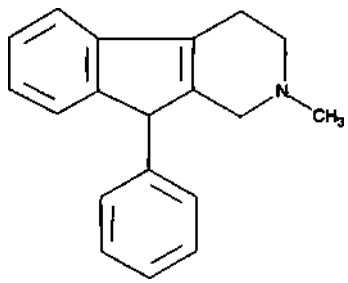


Fosfat de pirobutamină

idine bitartrale, apare ca o pulbere alb-crem, de obicei cu un miros slab și puțin solubilă în apă (1:40). O soluție apoasă 2% are un pH de aproximativ 3,5. Este cel mai stabil în intervalul de pH de la 3,5 la 5,0 și este instabil în soluții cu pH 7 sau mai mare. Substanțele oxidante sau căldura pot provoca izomerizarea la o formă inactivă.

Din punct de vedere structural, fenindamina poate fi privită ca un derivat de propilamină nesaturat, prin aceea că sistemul inelar rigid conține o alchenă *trans distorsionată* . Ca și celelalte antihistaminice utilizate în mod obișnuit, poate produce somnolență și somnolență : poate provoca, de asemenea, o acțiune ușor de stimulare la unii pacienți și insomnie atunci când este administrat chiar înainte de culcare/"

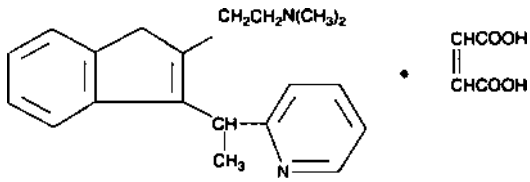
Doza uzuală pentru adulți: orală. 25 mg/4-6 ore Forme de dozare: Tablete



PhenIndamIne tartrat

Maleat de dimetilndenă. Maleat de dimcthindcne.

(±)2-[Dacă 2-| Bimaleatul de 2-dimetilamino)ctil]inden-3-il|etillpiridinc (I:I) (Forhistal Maleat), apare ca o pulbere cristalină albă până la aproape albă, care are un miros caracteristic și este puțin solubilă în apă. Acest agent antihistaminic puternic poate fi considerat un derivat al propilaminelor nesaturate . Efectul secundar principal este o anumită sedare sau somnolență. Activitatea antihistaminica rezida in principal in izomerul levogitor.' [4]



Dimethindene Maleate

FENOTIAZINE

Începând la mijlocul anului 94()s. au fost descoperite mai multe medicamente antihistaminice ca urmare a punerii în punte a unităților arii ale agenților legați de ctilendiamine. Căutarea unor antimalarice eficiente a condus la investigarea derivaților de fenotiazină în care entitatea de legătură este sulful. Testele ulterioare au constatat că clasa de medicamente fenotiazină a avut nu numai activitate antihistaminica, ci și o activitate farmacologică.

profil cal propriu. considerabil diferit de cel al ctilendiaminelor (Fig. 2I-I0). Astfel a început epoca agentului psihoterapeutic util.""""

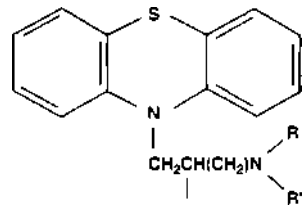


Figure 21-10 ■ General structure of the phenothiazin«

Derivații de fenotiazină care prezintă acțiuni antihistaminice utile din punct de vedere terapeutic conțin un lanț alchil ramificat cu doi sau trei atomi de carbon între sistemul inelar și atomul de azot terminal. Aceasta diferă semnificativ de seriile de antipsihotice cu fcnotiazină în care este necesar un lanț de propil neramificat. Fenotiazinele cu o punte de trei carbohidrati între atomii de azot sunt mai puternice in vitro De asemenea, spre deosebire de antipsihoticele fenotiazinice, inelul heterocic al antihistaminicelor este nesubstituit. [23]

Enantiomerii prometazinei au fost dizolvați și au proprietăți antihistaminice și farmacologice similare cu cele descrise mai jos/ [12] Acest lucru este în contrast cu rezultatele studiilor compușilor de fcniraminc și carhinoxamină în care centrul chiral este mai aproape de caracteristica aromatică a moleculei. Asimetria pare să aibă o influență mai mică asupra activității antihistaminice atunci când ehira! tentei se află în apropierea azotului lateral încărcat pozitiv.

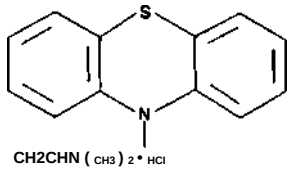
Prometazina, membrul părinte al acestei serii, este moderat puternic în conformitate cu standardele actuale, cu acțiune prelungită și efecte secundare sedative pronunțate. În plus față de acțiunea sa antihisianiinic, este un antiemetie puternic. anticolinergice. un agent sedativ și potențează semnificativ acțiunea unui medicament algezic și sedativ. [19] Ceilalți membri ai acestui studiu prezintă un profil farmacologic similar și astfel provoacă somnolență și afectează capacitatea de a îndeplini sarcini care necesită vigilență. De asemenea, ar trebui evitată administrarea concomitentă de - băuturi alcoolice și alte deprimante ale SNC cu fenotiazinci . [9] În general, combinația dintre prelungirea catenei laterale și substituția grupărilor lipofile în poziția 2 a inelului aromatic are ca rezultat compuși cu activitate antihistaminica scăzută și proprietăți psihoterapeutice crescute.

Deși sunt disponibile puține date farmacocinetice pentru antihistaminicele fenotiazinice, metabolismul prometazinei analogului structural do.se a fost studiat în detaliu . [23] Acest compus suferă mono- și di-N-dealchilare. oxidarea sulfului, oxidarea aromatică în poziția 3 pentru a produce fenol și N-oxidarea. O serie de metaboliți fa, în special fenolul, pot produce conjugați de glucuronidă. Este de așteptat ca minele de fenotiazină antihista să prezinte profiluri metabolice similare.

Clorhidrat de prometazină, USP. **Clorhidrat de Pnimeilim. Monoclorhidrat de (±)IO-[2-(dimctilaniino)propil]fenulhiazină (Phenergan). apare sub formă de pulbere cristalină de culoare galben-pal, care este foarte solubilă în apă.**

în alcool absolut fierbinte și în cloroform. Soluțiile sale apoase sunt ușor acide până la turnesol.

Doza uzuală pentru adulți: orală. 12,5 mg/4-6 ore sau 25 nig o dată pe zi; IM sau IV. 12,5-25 mg/4-6 ore
Forme de dozare: sirop, tablete, injectare, supozitoare



$CH2CHN(CH_3)_2 \cdot HCl$

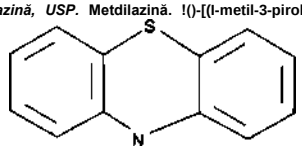
CAP 3

Clorhidrat de prometazină

Tartrat de trimeprazină, USP. Tartratul de trimeprazină, t ±)IO-|3-(dimetilamino)-2-metilpropil) fenotiazină tartrat (Temaril), apare sub formă de pulbere cristalină albă până la aproape albă care este liber solubilă în apă și solubilă în alcool. Acțiunea sa antihistaminica este raportată a fi de la 1,5 până la 5 ori mai mare decât a prometazinei. Studiile clinice au arătat că are o acțiune antipruriginică pronunțată. Această acțiune poate fi fără legătură cu proprietățile sale de antagonizare a hislaminei.

Doza uzuală pentru adulți: orală. 2,5 mg qid Forme de dozare: Sirop și tablete

Metdilazină, USP. Metdilazină. !()-[(l-metil-3-pirolidinil Imetil Ifenotiazina



COOH
I
CHOH
I
CHOH
COOH

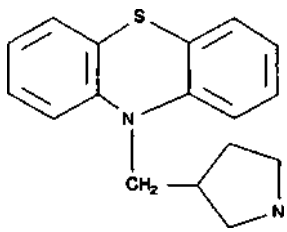
$CH_2CHCH_2N(CH_3)_2$

CH_3

Trimeprazine Tartrate

(Tacaryl). apare ca o pulbere cristalină de culoare cafenie deschisă, care are un miros caracteristic și este practic insolubilă în apă. Metdilazina. ca bază liberă, este utilizată în tablete masticabile deoarece solubilitatea sa scăzută în apă contribuie la gustul sau mucoasa locală. experimentat dacă comprimatul este mestecat și nu este înghițit prompt.

Clorhidrat de metidilazină, USP. Clorhidrat de metidilazină . Monoclorhidratul de l()-|t1-metil-3-pirolidinil)metil]fenotiazină (clorhidrat de tacaril), apare, de asemenea, sub formă de pulbere cristalină de culoare



HCl

Methdilazine Hydrochloride

maro deschis, cu un miros caracteristic ușor. Sarea este liber solubilă în apă și în alcool . cu toate acestea. Activitatea este ca cea a metdilazinei. și se administrează pe cale orală pentru efectul său antipruriginos.

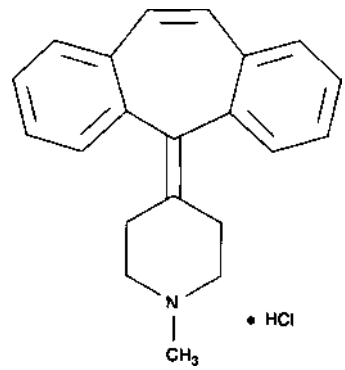
DIBENZOCICLOHEPTENE ŞI DIBENZOCICLOHEPTANE

Dibenzociclohcptena și dibenzocicloheptanul antihis tamine pot fi considerate analogi fenotiazinei în care atomul de sulf a fost înlocuit cu o grupare vinii izosterică (ciproheptadină) sau o punte etilică saturată (azaladină). iar azotul din ciclu a fost înlocuit cu un atom de carbon sp^2 (Fig. 21-11). Cei doi membri ai acestei serii sunt strâns înrudiți ca structură: azatadina este un izoster aza (piridil) al ciproheptadinei în care legătura dublă de 10,1 l este redusă. Proprietățile fiecărui agent sunt detaliate în monografiile de mai jos.

Clorhidrat de ciproheptadină, USP. Clorhidrat de Cyprohepta dine. Clorhidratul de 4-(5H-dibenzo-|ad|-cyelohepten-5-iliden)-1-metilpiperidină sesquihydratc (Per iactin), este ușor solubil în apă și puțin solubil în alcool.

Ciproheptadina poseda atat activitate antihistaminica cat si antise rotonina si este utilizata ca agent antipruriginos. Sedarea este cel mai proeminent efect secundar, iar acesta este de obicei scurt, dispărând după 3 sau 4 zile de tratament.

Doza uzuală pentru adulți: orală. -I mg capac sau qid Forme de dozare: Sirop si tablete



• HCl

Cyproheptadine Hydrochloride

Azatadine Maleate, USP. Azatadine maleate. 6.11- dihydro-11 -(l-melhyl-4-piperidylidene)-5/7-benzo-|5.6]cy- clohepta| 1.2-b|pyridine maleate (1:2) (Optimine). is a potent, long-acting antihistaminic with antiserotonin activ-ity. In early testing, azatadine exhibited more than 3 times the potency of chlorpheniramine in the isolated guinea pig ileum screen and more than 7 times the oral potency of chlorpheniramine in protection of guinea pigs against a double lethal dose of intravenously administered histamine.[1] The

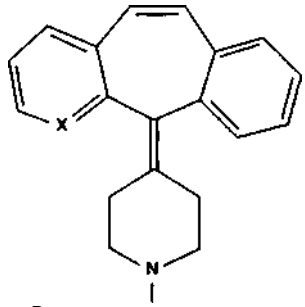
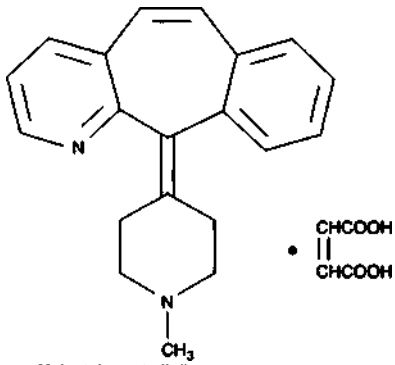


Figura 21-11 ■ Structura generală a dibenzocicloheptenilor şi a dibenzocicloheptanilor.

Doza uzuală este de la 1 la 2 mg de două ori pe zi. Azatadina este disponibilă sub formă de tablete l-mg.

Doza uzuală pentru adulți: orală. l-2 mg bid Forme de dozare: Tablete



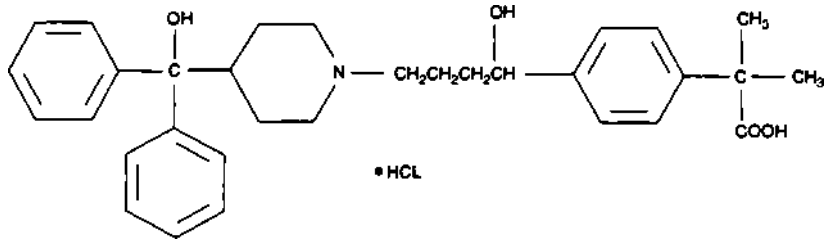
Maleat de azatadină

Clasele de medicamente antagoniste H de a doua generație

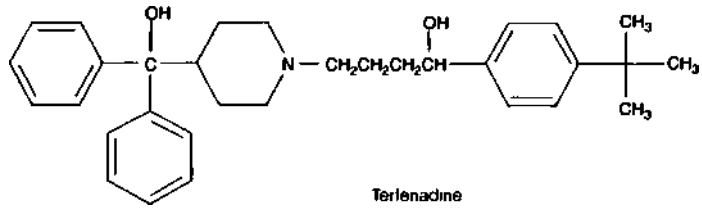
Antihistaminicele de a doua generație sunt mai asemănătoare din punct de vedere farmacologic decât structural. După cum sa discutat mai sus în acest capitol, acești compuși au fost dezvoltați ca Hr selectiv antagoniști ai receptorilor cu potență relativ mare. Majoritatea acestor compuși produc, de asemenea, efecte antihistaminice prelungite, ca urmare a disocierii lente de receptorii Hi și formării de metaboliți activi cu profiluri similare de legare la receptor. [6] Agenții de a doua generație au o afinitate redusă pentru receptorii muscarinici, adrenergici sau serotoninergici și. prin urmare, prezintă o incidență mai mică a efectelor secundare asociate cu antagonismul la acești receptori. Afinitățile lor pentru acești receptori variază oarecum, așa cum este indicat în monografiile de mai jos. Poate cel mai important, tuturor acestor compuși nu au efecte sedative la concentrația terapeutică, din cauza pătrunderii slabe în SNC și, posibil, a afinităților scăzute pentru receptorii histaminici centrali, [16] colinergici și adrenergici. Primii membri ai acestei subclase de antihistaminice introduse în Statele Unite au inclus terfenadina IM- dane) și astcmizolul (Hismanal) (Fig. 21-12). Deși acești compuși au oferit câteva avantaje față de antihistaminicele clasice, utilizarea pe scară largă a relevat o serie de limitări terapeutice, în special capacitatea de a produce aritmii care pun viața în pericol atunci când sunt utilizate concomitent cu medicamente care le inhibă metabolismul. Această interacțiune medicamentoasă a fost cea mai evidentă cu antifungicele imidazol (kétocona zole, itraconazol și fluconazol) și macrolide (eritromicină, claritromicină), care inhibă metabolizarea terfenadinei și astcmizolului și astfel cresc nivelurile medicamentelor părinte, care sunt proaritmice. Ca urmare a acestor preocupări, atât astcmizolul, cât și terfenadina au fost retrase de pe piața S.U.A. Eforturile ulterioare de cercetare s-au concentrat pe dezvoltarea de a doua generație de antihistamine care au menținut profilurile dorite de legare la receptori de astemizol și terfenadină, dar au fost lipsite de toxicitatea proaritmică a tofenadinei. cetirizina si acrivaslina a« descrise in monografiile de mai jos.

Clorhidrat de fexofenadină. Clorhidrat de fexofenadină . Acidul (±)-4-[1-hidroxi-4-(4-(hidroxidiphcnylmelhjh l-piperinil]butil-a,a-dimetilbenzenactic (Alle gra), apare sub formă de pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă ilui este liber solubilă în metanol și etanol, solubil în clor și ușor insolubil în apă, în clor și insolubil în apă. compusul este comercializat ca racemat și există ca zwitterion în medii apoase la pH fiziologic.

Fexofenadina este un metabolit oxidativ primar al terfenei dine. Terfenadina a fost dezvoltată în timpul unei căutări pentru medicamente antipsihotice ne* butirofenonă, după cum evidențiază prezența -substituentului iV-phcnilhutanol. Conține și* a

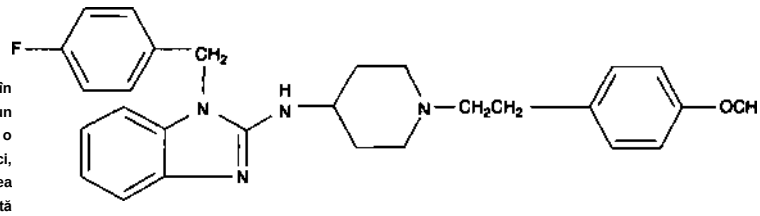


Fexofenadine Hydrochloride



Terlenadine

Figura 21-12 ■ **Structurile terfenadinei și astemizolului.**



Astemizole

Difcnilmetilipiperidină fragment analog cu cel găsit în antihistaminice piperazinice. Terfenadina este un antagonist H selectiv, cu acțiune rege (>12 ore), cu o afinitate redusă pentru receptorii muscarinici, serotoninergici sau adrenergici. Se crede că afinitatea receptorului histaminei a acestui compus este legată în primul rând de prezența fragmentului difenilmetilpiper idină. Acțiunea prelungită rezultă din disocierea foarte lentă de acești receptori. [18] Lipsa anticolinerului gic. acțiunile adrenergice sau serotoninergice par a fi legate de prezența substituentului M-fenilbutanol. Acest substituent limitează, de asemenea, distribuția terfenadinei în SNC. [M] - [35] Terfenadina este supusă unui tabolism semnificativ de primă trecere . cu metabolitul predominant fiind fexofena dine. un metabolit activ rezultat din oxidarea grupării metil . Atunci când medicamentele care inhibă această transformare, cum ar fi antifungice imidazol și macrolide, sunt utilizate concomitent . Nivelurile de terfenadină pot crește la niveluri toxice, rezultând probleme de ritm cardiac potențial letale. Observația că fexofenadina prezintă o activitate antihistaminica comparabilă cu cea a terfenadinei, dar este mai puțin cardiotoxică, a condus la dezvoltarea acesteia ca alternativă la terfenadina pentru ameliorarea simptomelor alergiilor sezoniere. [36]

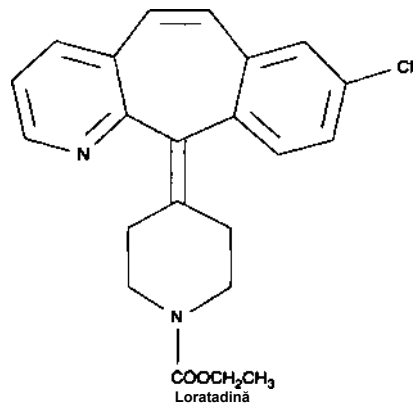
Fexofenadina este un blocant selectiv al receptorilor H periferici care, ca și terfenadina. nu produce efecte anticolinergice semnificative clinic sau blocare a receptorilor ai-adrenergici la doze terapeutice. Nu au fost raportate efecte sedative sau alte SNC pentru acest medicament, iar studiile pe animale indică faptul că fexofenadina nu traversează BHE. Studiile in vitro sugerează, de asemenea, că, spre deosebire de terfenadină, fexofenadina nu blochează canalele de potasiu din cardiocite. Mai mult, în studiile de interacțiune cu medicamente nu au fost detectate prelungiri a intervalului QTc sau anomalii asociate ale ritmului cardiac atunci când fexo fenadină a fost administrată concomitent cu eritromicină sau ketoconazol. [16,37]

Fexofenadina este absorbită rapid după administrarea orală , producând concentrații plasmatice maxime în aproximativ 2,5 ore. Fexofenadina se leagă în proporție de 60 până la 70% de proteinele plasmatice.

Spre deosebire de medicamentul său părinte, doar 5% din doza totală de fexo fenadină este metabolizată. Restul este excretat în bilă și urină; timpul mediu de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 14 ore. [16,37]

Doza uzuală pentru adulți; Oral. 60 mg bid
Forma de dozare: capsule

Loratadină, USP. **Loratadină. Esterul etilic al acidului 4-(8-clor-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6|-ciclohepta(1,2-b]piridin-11-iliden-1- carboxilic), este o pulbere albă până la aproape albă, nesolubilă în apă, dar foarte solubilă în acetonă, alcooli și cloroforme.**



Loratadină

Loratadina este înrudită structural cu antihistaminicele azatadină și ciproheptadină. Diferă de azatadină prin faptul că o grupare carbamat neutră a înlocuit terțiarul de bază

amino, iar un inel fenil a fost substituit cu un atom de clor. Înlocuirea grupului de bază cu o funcționalitate neutră se crede că păstrează acțiunea antihistaminica în timp ce reduce efectele SNC. Loratadina este, de asemenea, structural legată de o serie de antidepresive triciclice. [6 <K]

Loratadina este un antagonist Hi periferic selectiv, cu un profil de legare la receptor ca cel al celorlalți membri ai acestei serii, cu excepția faptului că are o activitate antiserotoninergică mai mare. Astfel, nu produce efecte secundare substanțiale pe SNC sau autonome . Loratadina prezintă o potență comparabilă cu cea a astemizolcului și mai mare decât cea a terfenadinei. [16, ,9]

Loratadina este absorbită rapid după administrarea orală, producând concentrații plasmatice maxime în aproximativ 1,5 ore. Medicamentul Titis este metabolizat pe scară largă, în principal la metabolitul descarboetoxi, care păstrează o anumită activitate antihistaminica. Atât medicamentul părinte, cât și metabolitul au timpi de înjumătățire prin eliminare variind de la 8 la 15 ore. Metabolitul este excretat pe cale renală sub formă de conjugat.

Doza uzuală pentru adulți: orală. 10-40 mg pe zi

Cetirizină, ***USP.*** Cetirizină. Acidul (2-[4-((4-clorfenil) fenilmetil]-1-piperaziniletoxilacctic (Zyrtec)) este un compus racemic disponibil sub formă de pulbere cristalină albă care este solubilă în apă.

Cetirizina este metabolitul acid primar al hidroxizinei, rezultat din oxidarea completă a fragmentului de alcool primar. Acest compus este zwitterionic și relativ polar și, prin urmare, nu pătrunde ușor în BBB. Înainte de introducerea sa în Statele Unite, cetirizina era unul dintre cele mai prescrise antihistaminice Ht $_{in}$ Europa. Este foarte selectiv în interacțiunea sa cu diferite site-uri de legare hormonală și, de asemenea, foarte puternic (» terfenadină).'"' '"

Avantajele acestui compus par a fi dozarea o dată pe zi, debutul rapid al activității, efectele minime pe SNC și lipsa efectelor semnificative clinic asupra ritmului cardiac atunci când este administrat cu antifungice imidazol și antibiotice macrolide . Debutul acțiunii este în 20 până la 60 de minute la majoritatea pacienților. Cetirizina produce efecte calitativ diferite asupra funcțiilor psihomotorii și psihofizice față de antihistaminicele de prima generație. Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu cetirizină este - somnolența în funcție de doză. totuși, pacienții trebuie avertizați că cetirizina poate interfera cu efectuarea anumitor activități psihomotorii și psihofizice. Alte efecte ale acestui medicament includ oboseală, uscăciunea gurii, faringita și amețeli. bc-

Deoarece medicamentul este eliminat în primul rând pe cale renală, reacțiile sale adverse pot fi mai pronunțate la persoanele* care suferă de insuficiență renală. Nu se observă efecte cardiotoxice, cum ar fi prelungirea intervalului QT, cu noul drag atunci când este utilizat în dozele recomandate sau mai mari sau atunci când este administrat concomitent cu antifungice imidazolice și antibiotice macrolide. Alte interacțiuni medicamentoase tipice ale minelor Hi antihiste. cu toate acestea, se aplică la cetirizină. Ar trebui evitată utilizarea concomitentă a acestui medicament cu alcool și alte medicamente deprimante ale SNC." [4 ']

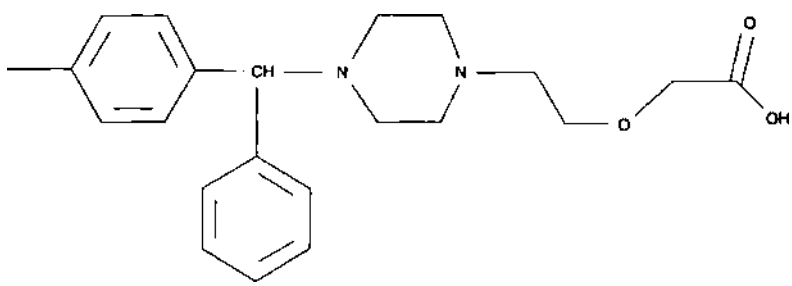
$_{ul}$ proporționale cu doza sunt atinse în decurs de 1 oră de la administrarea orală a cetirizinei. Alimentele încetinesc viteza de absorbție a cetirizinei, dar nu afectează amploarea totală. Doza orală este excretată în urină (>80% ca medicament nemodificat) și 10 [%] este recuperată în fecale

Doza uzuală pentru adulți: orală. 5-10 mg o dată pe zi
Forma de dozare: tablete

Acrivastine, USP. Acrivastina. USP. (Acid £'.£j-3-|6-|l-(4 metilfcnil l-3-(l -pirolidinil)-1 -propeni l-2-piricliny 11- 2-propenoic (Semprex). este un produs cu combinație fixă a antihistaminic acrivastinei (8 nig) cu mg acrivasină și pseudosefirina). inodor, în timp ce la pulbere cristalină crem pal care este solubilă în formă de clor și alcool și ușor solubilă în apă.

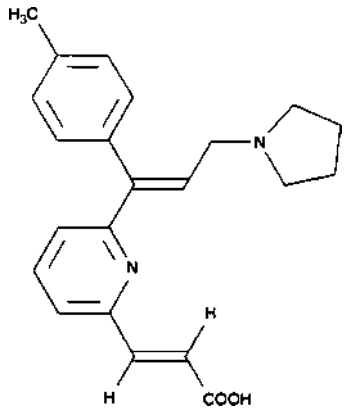
Acrivastina este un analog al triprolidinei care conține un fragment carboxicnil la poziția 6 a inelului piridil. Spre deosebire de triproll cline, acrivastinei nu prezintă activitate anticolinergică semnificativă la concentrații terapeutice. De asemenea, polaritatea sporită a acestui compus rezultată din substituția carboxielhcnil limitează penetrarea BBB și, prin urmare, acest compus produce mai puțină sedare decât triprolidincul.■ [1K ■ 4,1]

Datele farmacocinetice limitate sunt disponibile pentru acest compus . Medicamentul administrat oral are un timp de înjumătățire de aproximativ l.; ore și un clearance corporal total de 4,4 ml/min per kg. Concentrațiile plasmatice maxime medii sunt raportate lo van



Cetirizină

widely, and the drug appears to penetrate the CNS poorly. The metabolic fate of acrivastine has not been reported.



Acrivastine

Usual adult dose: Oral. 8 or 60 mg t.i.d. to q.i.d.
Dosage fomi: Tablets

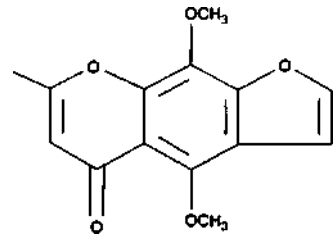
INHIBIREA ELIBERĂRII DE HISTAMINĂ: STABILIZATORI DE MASTOCITARE

Descoperirea activității bronhodilatatoare a produsului natural kliell a condus la dezvoltarea bis(cromoncilor) sunt compuși care stabilizează mastocitele și inhibă eliberarea histaminei și a altor mediatori ai inflamației. Primul membru semnificativ din punct de vedere terapeutic al acestei clase a fost cromo lyn sodium. [10] - [14] Cercetările ulterioare care vizează agenți mai eficienți au dus la introducerea nedocromilului. urmat mon: recent de pcmirolast si lodoxamida. în general, stabilizatorii mastocitelor inhibă activarea și eliberarea mediatorului dintr -o varietate de tipuri de celule inflamatorii asociate alergiei și astmului, incluzând eozinofile, neutrofile, macrofage, mastocite, monocite și trombocite. Pe lângă histamină , aceste medicamente inhibă eliberarea de leucoinene (C4. D4. E4) și prostaglandine. Studiile in vitro sugerează că aceste medicamente inhibă indirect intrarea ionilor de calciu în mastocit și că această acțiune previne eliberarea mediatorului. Pe lângă eliberarea lor mediatoare, unele dintre aceste medicamente

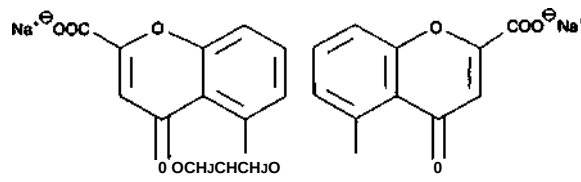
Cromolyn Sodium, USP. Cromolyn sodiu, disodic 1,3 - bis (2 - carboxicromon - 5-iloxi)-2- hidroxi propan (Intal). este o pulbere cristalină higroscopică, albă, hidratată, care este solubilă în apă (1: 10). Este lipsit de gust la început, dar lasă un postgust foarte ușor amar. pKa $_{al}$ cromolinului este 2,0. Este disponibil ca o soluție pentru un nebulizator, un spray cu aerosoli, o soluție nazală, o soluție oftalmică și un concentrat oral .

de asemenea, inhibă chemotaxia eozinofilelor la locul de aplicare (adică țesutul ocular). În țesutul pulmonar, pretratamentul cu stabilizatorii mastocitari cromolyn și nedocromil blochează reacțiile bronhoconstrictive imediate și întârziate cauzate de inhalarea antigenelor. Aceste medicamente atenuează, de asemenea, bronhospasmul asociat cu efortul, aerul rece. poluanții de mediu și anumite medicamente (aspirina). Stabilizatorii mastocitari nu au bronhodilatator intrinsec, antihis tamine. activitate anticolinergică, vasoconstrictor sau glucocorticoid și, atunci când este administrat prin inhalare la doza recomandată, nu au activitate sistemică terapeutică cunoscută. Structurile, proprietățile chimice, fișele farmacologice. și datele de dozare pentru acești agenți sunt furnizate în monografiile de mai jos.

Khellin



Cromolinul nebulizat și în aerosoli este utilizat pentru managementul profilactic al astmului bronșic și prevenirea bronhospasmului indus de efort. Soluția nazală Cromolyn este utilizată pentru prevenirea și tratamentul rinitei alergice, iar concentratul oral este utilizat pentru a trata simptomele histaminice ale mastocitozei (diaree, înroșire, dureri de cap, vărsături, urticarie, dureri abdominale, greață și mâncărime). În tratamentul astmului, eficacitatea cromolynului se manifestă prin scăderea severității simptomelor clinice sau prin necesitatea terapiei concomitente sau ambele. Utilizarea pe termen lung este justificată dacă medicamentul reduce semnificativ severitatea simptomelor de astm, permite o reducere semnificativă sau eliminarea. doza de steroizi; sau im-



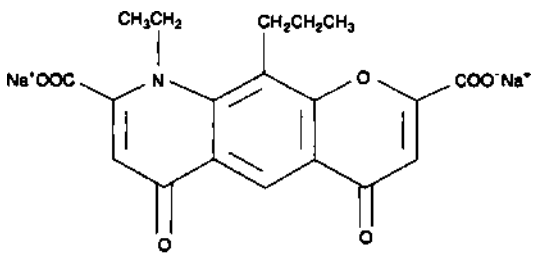
Cromolyn Sodium

dovedește gestionarea celor care au efecte secundare intolerabile la agenții simpatomimetici sau metilxantine. Pentru ca cromolyn să fie eficient, acesta trebuie administrat cu cel puțin 30 de minute înainte de provocarea antigenului și administrat la intervale regulate (secunde informații despre dozare de mai jos). Folosirea excesivă a cromolyn duce la toleranță.

Doza uzuală pentru adulți:
Soluție de nebulizator. 20 mg inhalat o dată pe zi
Aerosoli. 2 spray-uri dozate inhuled qid
intranazală. 5,2 mg (un spray dozat) în fiecare nară tid sau qid la intervale regulate
Oftalmic, picătură de soluție 2-4% câte 6 ori pe zi Oral. 2 fiole qid cu 30 de minute înainte de masă și la culcare

Nedocromil de sodiu, USP. Nedocromil de sodiu, 9-etil-6,9-dihidro4,6-dioxo-IO-propil-4Hfirano disodic |3,2-g]chinolin-2,8-dicarboxilat (Tilade). este disponibil ca aerosol într-un inhalator cu doză metcred.

Nedocromilul este înrudit din punct de vedere structural cu cromolinul și prezintă un aspect similar, mai larg. actiuni fantiacologice. Nedo cromil este indicat pentru terapia de întreținere în tratamentul pacienților cu astm bronșic ușor până la moderat. A fost dezvoltat în căutarea unui compus cu un profil biologic mai bun decât cromolyn, care are limitări în tratamentul anumitor pacienți, cum ar fi pacientul vârstnic astmatic și pacienții cu astm intrinsec. Cromolyn este mai eficient în stabilizarea mastocitelor din țesutul conjunctiv decât mastocitele mucoasei și, deoarece eliberarea de mediatori din mastocite în plămân este o componentă importantă a inflamației și hiperreactivității bronșice la pacienții astmatici, un agent cu efecte mai mari asupra mastocitelor mucoasei a fost de dorit. Datele disponibile sugerează că nediK'romil. deși are un profil de activitate ca cel al cromolinului, este mai eficient în stabilizarea mastocitelor mucoasei. [45]



Nedocromil Disodium

Efectele antiastmatice ale nedocromilului pot implica, de asemenea, inhibarea reflexelor axonale. Reflexele axonale pot fi produse prin bradikinină în prezența leziunii epiteliului căilor respiratorii . rezultând eliberarea de neuropeptide senzoriale (substanța P. neurokinin A), care pot produce strictețe bronhoconică și edem. Nedocromilul este mai eficient decât cromolinul în inversarea bronhoconstricției induse de bradikinină și induse de neurokinină A la om.

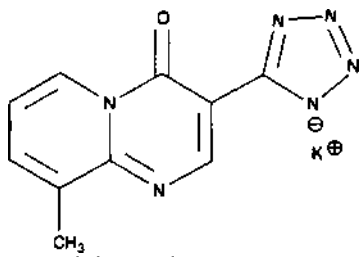
Doza uzuală aduli : Inlninasal, l4 mg la două inhalații) la intervale regulate

Lodoxamidă Trometamina. Singura similaritate structurală semnificativă între lodoxamidă și cromolin și nedocromil este prezența a două grupe acide. Lodov amidă trometamina. *NN** -(2-clor-5-ciano-m-phcn)icncl acid dioxamic (Alomidc). este o pulbere albă cristalină, solubilă în apă . Este disponibil ca o soluție de 0,1%, fiecare mililitru conținând 1,78 mg de lodoxamidă trometamina echivalent cu 1 mg de lodoxamidă. Soluția conține conservantul clorură de benzalconiu (0,007%), precum și manitol, hidroxipropil metilcloloză. citrat de sodiu, acid citric, edetat disodic, tiloxapol. acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă purificată.

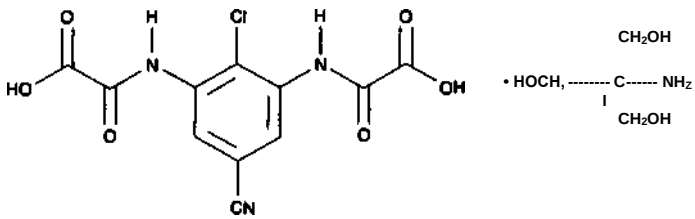
Lodoxamida este indicată în tratamentul afecțiunilor oculare, inclusiv keratoconjunctivita primară, conjunctivita primară. și cheratită primară. [46] Doza pentru adulți și copii cu vârsta peste 2 ani este de la 1 la 2 picături în fiecare ochi afectat de 4 ori pe zi timp de până la 3 luni. Cele mai frecvent raportate experiențe adverse oculare au fost vânătoarea tranzitorie, usturimea sau disconfortul la instilare.

Pemirolast soluție oftalmică de potasiu. Pemitolastul poate fi considerat un analog al unei porțiuni a structurii cromolinului în care gruparea carboxil a fost înlocuită cu un fragment letrazol izosteric. Pemirolast potas sium. 9-mctil-3-(IW-tetrazol-5-y|)-4W-pirido[l.2-a)-pyn-midin-4-onc potasiu (Alamast), este o pulbere galbenă, solubilă în apă. Preparatul comercial este disponibil sub formă de soluție oftalmică sterilă uleioasă pentru administrare locală la ochi. Fiecare mililitru din această soluție conține 1,0 mg de pernirolasl potasiu, precum și conservantul clorură de lauralconiu (0,005%). și glicerină, tampon fosfat și hidroxid de dium pentru a menține pH-ul soluției de 8,0. Soluția are o osmolalitate de aproximativ 240 mOsm/L. Th: doza recomandată este de una până la două picături instilate în fiecare ochi afectat de 4 ori pe zi. Acest medicament este doar pentru administrare oculară și nu pentru administrare injectabilă sau orală. Pemim-

Ultima soluție trebuie utilizată cu prudență în timpul sarcinii ȘI în timpul alăptării, deoarece siguranța sa nu a fost studiată în aceste circumstanțe. [47]



Pemirolast potasiu

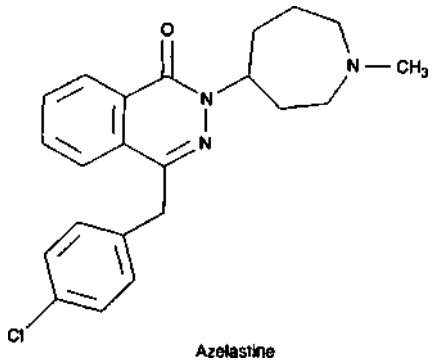


Lodoxamide Tromethamine

DEZVOLTĂRI RECENTE DE ANTIHISTAMINE: ANTIHISTAMINELE „DUAL ACTION”

În ultimul deceniu, a existat un interes considerabil pentru dezvoltarea de noi compuși antihistaminici cu mecanisme duale de acțiune, inclusiv antagonismul Hj-rceptor și stabilizarea mastocitelor. Medicamentele disponibile în prezent care prezintă astfel de acțiuni antihistaminice duale includ azelas tine și ketotifen. Acești compuși conțin farmacoforul de bază pentru a produce antagonism Hi-histamină relativ selectiv (diarilalchilaminci) precum și inhibarea eliberării histaminei și a altor mediatori (de exemplu, leucotriene și PAF) din mastocite implicate în răspunsul alergic. Studiile in vitro sugerează că acești compuși scad, de asemenea, chemotaxia și activarea eozinofililor . În prezent, azelastina și ketotifenul sunt indicate pentru tratamentul mâncărimii oculare asociate conjunctivitei alergice. Acțiunile lor antialgice apar în câteva minute după administrare și pot persista până la 8 ore. Structurile, proprietățile chimice, profilurile farmacologice și datele de dozare pentru acești agenți sunt furnizate în monografiile de mai jos.

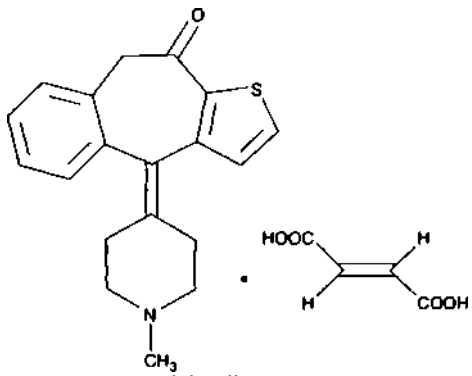
Soluție oftalmică de clorhidrat de anlastina. **clorhidrat de taltsline. (±)-1-(2W)-ftalazinonc. 4-|(4-tlorfenilJmctyl |-2-(hexahidro-1-metil-1 H-azcpin- 4-;l)-l-(2W)-ftalaz.inonc monoclorhidrat (Optivar) este o pulbere cristalină de rahat care este puțin solubilă în apă, metanol și propilenglicol, solubilă și etilenglicol. octanol și glicerină. Preparatul comercial „disponibil ca soluție oftalmică sterilă de 0,05% pentru administrare locală la ochi. Fiecare mililitru de soluție de azelastină conține 0,5 mg de clorhidrat de azelastină, echivalent cu 457 mg de bază de azelastină, care include conservantul benzalconi-25-ingredienți. dihidrat, soluție de hidroxipropilmctilceluloză, hidroxid de sodiu și soluție injectabilă lk are un pH de aproximativ 5,0 până la 6,5 și o smolaiitate de aproximativ 271 până la 312 mOsm/L.**



Azelastine

Doza recomandată de soluție de azelastină este o picătură instilată în fiecare ochi afectat de două ori pe zi. Acest medicament este doar pentru administrare oculară și nu pentru administrare injectabilă sau orală. Absorbția azelastinei după administrarea oculară este relativ scăzută (mai puțin de 1 ng/ml). Medicamentul absorbit suferă o N-demelilare oxidativă extinsă de către citocromul P-450, iar medicamentul părinte și metabolitul sunt eliminate în principal în fecale. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt arsurile sau înțepăturile tranzitorii ale ochilor, durerile de cap și gustul amar. Soluția de azelastină trebuie utilizată cu prudență în timpul sarcinii sau în timpul alăptării, deoarece siguranța sa nu a fost studiată în aceste circumstanțe. [411]

Soluție oftalmică de fumarat de ketotifen. **Fumarat de ketotifen. 4-(l-nictil-4-piperidiliden)-4H-benzo[4.5] eyclohcptal l.2-b)tiofen-l()(9H)-onă fumarat de hidrogen (Zaditor). este o pulbere cristalină fină. Ketotifenul este un analog izoster al keto-tiofencului dibenzociclohptanului și tihistaminelor. Soluția conține 0,345 mg de fumarat de ketotifen, ceea ce este echivalent cu 0,25 mg de ketotifen. Soluția conține, de asemenea, conservantul clorură de benzalconiu (0,01%), precum și glicerol, hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă purificată. Are un pH de 4,4 până la 5,8 și o osmolalitate de 210 până la 300 mOsm/**



Fumarat de ketotifen

Doza recomandată de soluție de ketotifen este o picătură instilată în fiecare ochi afectat la fiecare 8 până la 12 ore. Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt conjunctivale

injecție, dureri de cap și rinită. Acest medicament este doar pentru administrare oculară și nu pentru administrare injectabilă sau orală. Soluția de ketotifen trebuie utilizată cu prudență în timpul sarcinii sau în timpul alăptării, deoarece siguranța sa nu a fost studiată în aceste circumstanțe. [49]

HISTAMINĂ H_2 ANTAGONISTI

Medicamentele a căror acțiune farmacologică implică în primul rând - antagonismul acțiunii histaminei la receptorii iLs H_2 găsesc aplicație terapeutică în tratamentul tulburărilor acido-peptice, de la arsuri la stomac până la boala ulcerului peptic, sindromul Zol Linger-Ellison, boala de reflux gastroesofagian (BRGE), eroziunea acută și eroziunea de stres. [5],, [51]

Secreția de acid peptic

O trăsătură caracteristică a stomacului mamiferelor este capacitatea sa de a secreta acid ca parte a implicării sale în digerarea alimentelor pentru absorbție mai târziu în intestin. Prezența lui enzimele pepsine acide și proteolitice, a căror formare este facilitată de pH-ul gastric scăzut, se presupune în general a fi necesare pentru hidroliza proteinelor și a altor alimente.

Unitatea secretorie acida a mucoasei gastrice este celula parietala (oxintica). Celulele parietale conțin o pompă de ioni de hidrogen, un sistem unic de HjO*/K'-ATPază care secretă H>0' în schimbul captării ionului K*. Secreția de acid de către celulele parietale gastrice (oxintice) este reglată de acțiunile diferiților mediatori la receptorii localizați pe membrana bazolaterală, inclusiv agonismul histaminic al receptorilor H2 (celulari), activitatea gastrinei la receptorii G (sânge) și acetilcolină (ACh) la receptorii muscarinici M2 (neuronali) (Fig. 21.13).

Boala ulceroasă peptică* [2]

Boala ulceroasă pe peptidă (PUD) este un grup de tulburări ale tractului GI superior care rezultă din acțiunea erozivă a acidului și a pep sinului. Ulcerul duodenal (DU) și ulcerul gastric (GU) sunt cele mai frecvente forme, deși PUD poate apărea în esofag sau intestinul subțire. Factorii implicați în patogeneză și

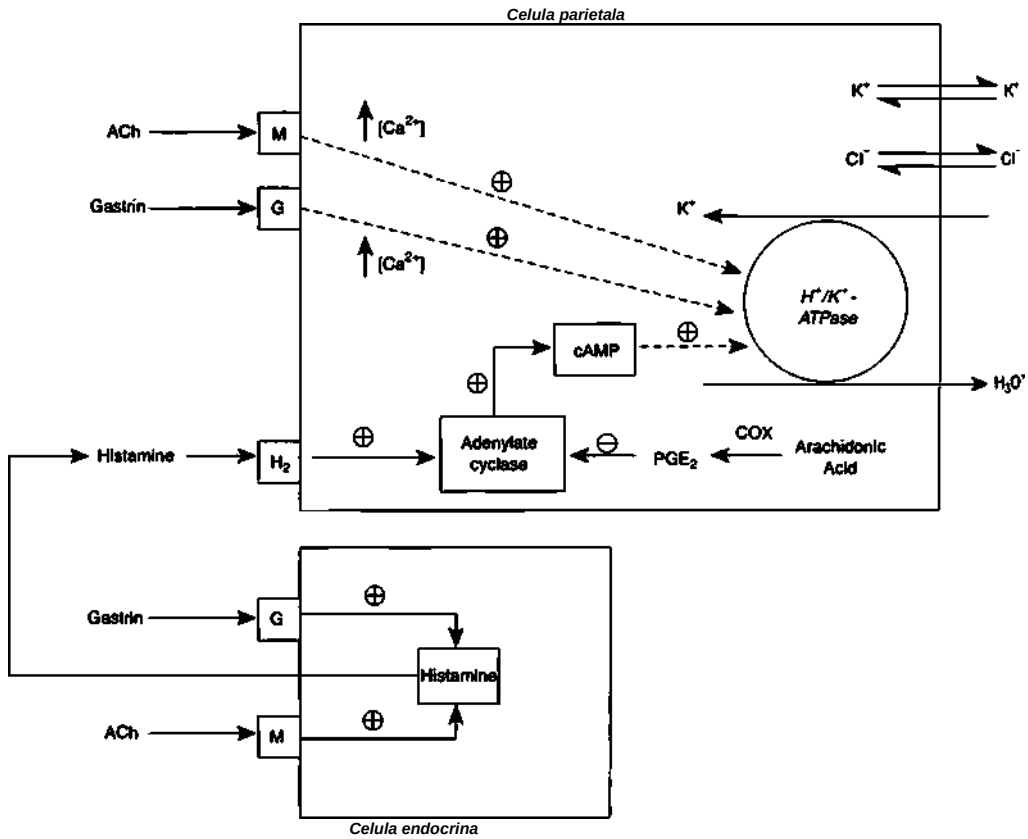


Figura 21-13 ■ Reglarea hormonală a secreţiei acide de către celulele parietale.

recurența *PUD* include hipersecreția de acid și pepsină și infecția GI cu *Helicobacter pylori,* o bacterie spirală Gram-negativă. *H. pylori* a fost găsit la aproape toți pacienții cu DU și aproximativ 75% dintre pacienții cu GU. Unii factori de risc asociați cu recurența PUD includ fumatul de țigară, utilizarea cronică a medicamentelor ulcerogene (de exemplu, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene [AINS). sex masculin, vârstă. consumul de alcool, stresul emoțional și istoricul familial.

Scopurile terapiei PUD sunt de a promova vindecarea, ameliorarea durerii și prevenirea complicațiilor și recidivele ulcerului. Med icațiile folosite pentru a vindeca sau a reduce recurența ulcerului includ acizii furnici. antagoniști ai receptorilor H, de histamină, bariere protectoare ale mucoasei, inhibitori ai pompei de protoni, prostaglandine și combinații de sare de bismuth și antibiotice.

Derivarea structurală

O revizuire a caracterizării și dezvoltării antagoniștilor receptorilor Hv de histamine dezvăluie o abordare clasică a chimiei medicinale pentru rezolvarea problemelor. [53] Evoluția structurală a primului antagonist H, cimetidină, descoperit, util clinic, este prezentată în Figura 21-14. Metilarea poziției 5 a heterociclului imidazol al histaminei produce un agonist selectiv la receptorii histaminei atriali (Hj. Analogul guanidino al histaminei posedă o activitate antagonistă slabă la acțiunile secretoare de acid ale histaminei. Creșterea lungimii catenei laterale de la două până la patru carburanți - cuplate cu gruparea guanidică puternică cuplată bazică, neutră, guaninod) funcția tiouree, conduce la burimamidă, primul antagonist care este lipsit de activitate agonistă detectabilă în testele de laborator

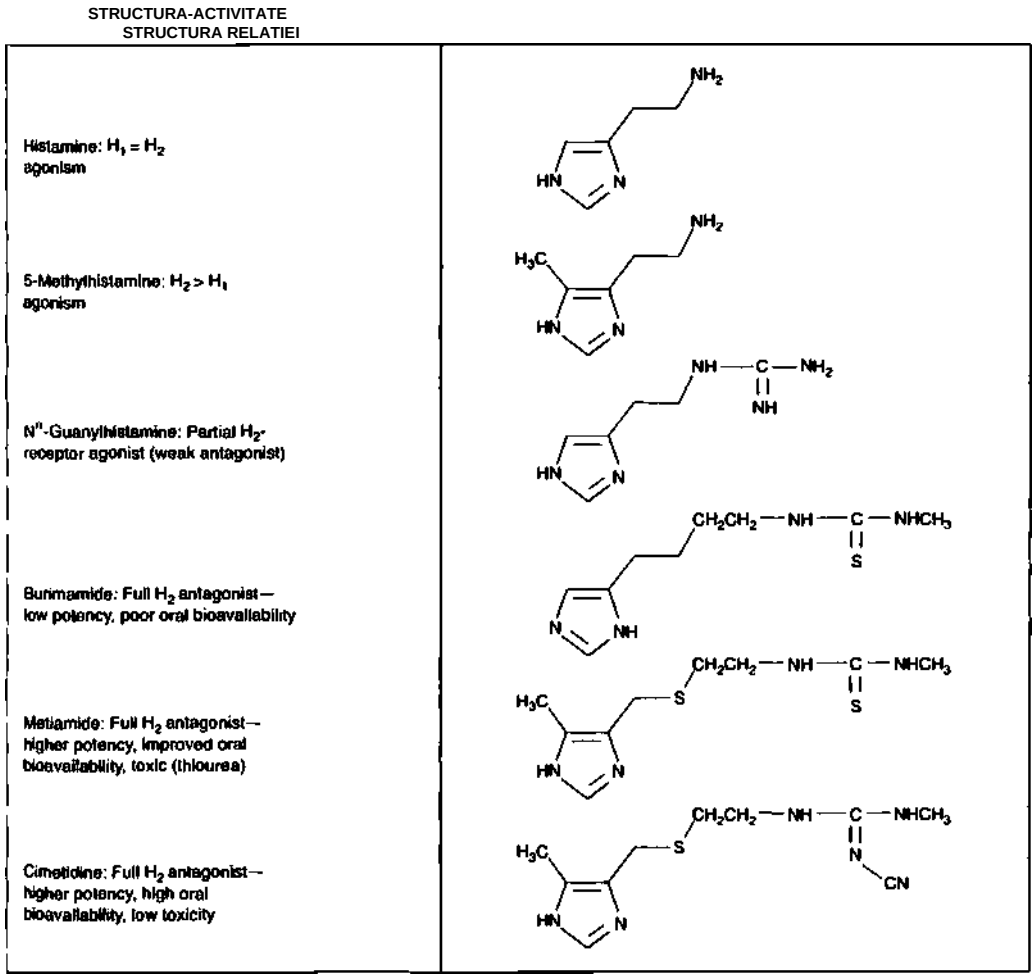

STRUCTURA-ACTIVITATE
STRUCTURA RELATIEI
Histamine: H1 = H2 agonism
5-Methylhistamine: H2 > H1 agonism
N"-Guanylhistamine: Partial H2-receptor agonist (weak antagonist)
Burimamide: Full H2 antagonist—low potency, poor oral bioavailability
Metiamide: Full H2 antagonist—higher potency, improved oral bioavailability, toxic (thiourea)
Cimetidine: Full H2 antagonist—higher potency, high oral bioavailability, low toxicity

Figura 21-14 ■ **Derivarea structurală a histaminei H ; antagoniști.**

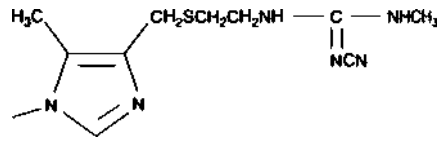
Se presupune că potența scăzută a burimamidei este legată de lanțul său lateral nebazic, eliberator de electroni, care favorizează tautomerul N'-H imidazol nefannacoforic față de lanțul lateral bazic, atrăgător de electroni din histamină, care prezintă predominant tautomerul N'-H imidazol cu afinitate mai mare față de receptor. Introducerea unei funcții tioeter electronegativ în lanțul lateral în locul unei grupări metilen favorizează tautomerul N7 ' iar introducerea grupării 5-metil favorizează selectivitatea receptorului bb ttnd duce la metiamidă, un H; blocant cu potență mai mare și biodisponibilitate orală decât burimamida. Toxicitatea asociată cu caracteristica structurală a tioureei este eliminată prin înlocuirea sulfului de tiouree cu o funcție ciano-imino pentru a produce cimetidină.

Introducerea cimetidinei în medicina umană a relevat un agent antisecretor gastric eficient care promovează vindecarea ulcerului duodenal. Cu toate acestea, cimetidina nu este lipsită de o serie de limitări. Deoarece are o acțiune scurtă, necesită un program frecvent de dozare la om și, în plus . selectivitatea sa este slabă. Cimetidina are activitate antiandrogenă, care poate duce la ginecomastie, și inhibă sistemul enzimatic de metabolizare a oxigenazei cu funcție mixtă a citocromului P-450 din ficat, acțiune care potențează efectele medicamentelor a căror clearance depinde și de biotransformarea de către acest sistem. Cimetidina provoacă, de asemenea, stări de confuzie la unii pacienți vârstnici. Dezvoltarea ulterioară a medicamentelor suplimentare din această clasă indică faptul că o mare latitudine structurală este disponibilă în proiectarea antagoniștilor H. (Tabelul 21.11. [54].

Examinarea caracteristicilor structurale ale H; antagoniștii care au venit după cimetidină confirmă că inelul imidazol al histaminei nu este necesar pentru antagonismul competitiv al histaminei la receptorii H.. Pot fi utilizați și alți heterocicli. de fapt, crește atât potența, cât și selectivitatea antagonismului Hi-receplor. Dacă se utilizează inelul imidazol, totuși , tautomerul N'-H ar trebui să fie specia predominantă pentru activitatea maximă a antagonistului H>. Efectele electronice ale substituenților inelului și caracteristicile structurale ale catenei laterale determină tautomerismul. Separarea inelului și a grupării de azot cu echivalentul unui lanț cu patru atomi de carbon pare a fi necesară pentru o activitate optimă a antagonistului. Legătura tioeterică izosterică este prezentă în cei patru agenți comercializați în prezent în Statele Unite. Concentrația terminală de azot

funcționalitatea de păstrare ar trebui să fie un substituent polar, nebazic pentru activitatea antagonistă maximă. Grupurile care sunt încărcate pozitiv la pH fiziologic par să confere activitate agonistă . În general, activitatea antagonistă variază invers cu caracterul hidrofil al grupării de azot. Gruparea hidrofilă, 1,1-diaminonitroetenă. găsit în ranitidină și nizat idina este o excepție, totuși; este mult mai activ decât se prevede prin efectele de solubilitate relativă.

Cimetidină, USP. Cimetidină. W'r- [ciano] -W-metil-iV-(2-| [5-mcthylimidazol-4-il)metil (-tio (etil (guanidina (Tagamet),) este un solid cristalin incolor care este ușor solubil în apă (1,14% la 37 °C). pK, de 6,8). La pH 7. soluțiile apoase sunt stabile timp de cel puțin 7 zile.



Cimetidină

Cimetidina reduce metabolismul hepatic al medicamentelor - biotransformate de sistemul mixt-oxidază al citocromului P-450 . întârzierea eliminării și creșterea nivelurilor serice ale acestor medicamente. Terapia concomitentă a pacienților cu cimetidină și medicamente metabolizate de enzimele microzomale hepatice, în special cele cu raport terapeutic scăzut sau la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, poate necesita ajustarea dozei. Tabelul 21.2 oferă o compilație de medicamente a căror terapie combinată cu cimetidină le poate crește efectele farmacologice sau toxicitatea. Antiacidele interferează cu absorbția cimetidinei și trebuie administrate cu cel puțin o oră înainte sau după o doză de cimetidină.

Cimetidina are un efect antiandrogen slab. Ginecomastia poate apărea la pacienții tratați timp de 1 lună sau mai mult.

Cimetidina prezintă o biodisponibilitate orală ridicată (60 până la 70%> și un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 2 ore, care este crescut).

TABLE 21-1 Currently Available H_z Antagonists

	Relative Potency	Oral Bioavailability (%)	Metabolism, Enzyme	Metabolites	Dose Metabolized (%)	Route of Elimination	Renal Clearance (L/hour)
Cimetidine	1	03-78	FMO3	Sulfoxide. hydroxymethyl	-25	Renal	24-U.
Famotidine	41)	37-45	9	.V-Oxidc	-30	Renal	14-26
Nizatidine	10	98	•»		-37	Renal	2746
Ranitidine	6	52	FMO3: P450	N^-monixksmclhyl, Nyoxldc ^■Oxide. Mdcsmethyl sulfoxide	-30	Renal, biliary	24-32

From l-aethcm. R.M.,and.Scr.ihjii-Smgh.C J.. ll.-antagonhK proton-pump inhibitors, and unlknurtk*. In Uv), R.H.,Thumind. K.E..Trdgw. W.F.. Hantkn. P.D.AndUhr Kaum. M. (cds). Metabolic Drag (ntcmvtioni Philadelphia. Lippincott William* & Wilkin*. 2lKXl. chap. 36.

TABLE 21-2 Cimetidine Drug Interactions

Benzodiazepines	Metronidazole	Sulfonylurea
Caffeine	Moricizine	Tucrine
Caliiuin chunncl blockers	Pentoxifylline	Theophylline
Carbamazepine	Phenytoin	Triamterene
Chloroquine	Propafenone	Tricyclic antidepressants
Labcuilol	Propranolol	Valproic acid
Lidocaine	Quinidine	Warfarin
.Metoprolol	Quinine	

From IltMatlniK H2*aiHagouhK In Olinin, B. R. («1.1. Drug Facts and Comparisons. St. Luuis. MO. Facts and GiinpariMHu, 1945. pp. 304-305.

in insuficienta renala si hepatica si la varstnici. Aproximativ 30 până la 40% dintr-o doză de cimetidină este metabolizată (S-oxidare. 5-CH, hidroxilare), iar medicamentul de bază și metaboliții sunt eliminați în principal prin excreție renală.

Iwai doză orală pentru adulți:

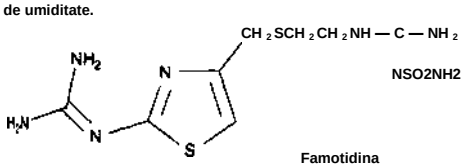
Ulcerul duodenal Doza de tratament. 800-1.200 mg qd la qid la mese și la culcare: doză de întreținere. 4(X) mg <|.d.
Ulcer gastric benign: 800-1.200 mg qd până la qid Afecțiune hipersecretorie: 1.200-2.400 mg qid Arsuri la stomac: 200 mg (2 comprimate OTC) până la de două ori pe zi Doza uzuală pentru copii: Oral. 20-40 mg (bază) pe kilogram de greutate corporală qid la mese și la culcare
Forme de dozare: Tablet (200. 300. 400. 800 mg), lichid (300 mg/5 ml). injecție (300 mg/2 și 50 ml)

capacitatea). Medicamentul este eliminat pe cale renală (65 până la 70%) și metabolică (30 până la 35%). Famotidina sulfoxid este singurul metabolit identificat la om. Efectele alimentelor sau antiacidelor asupra hiodisponibilității famotidinei nu sunt semnificative clinic.

Doza orală uzuală pentru adulți:

Ulcerul duodenal Doza de tratament. 40 mg o dată pe zi la 2 două zile la culcare : doză de întreținere. 20 mg pe zi la culcare
Ulcer gastric benign: 40 mg o dată pe zi
Stare hipersecretorie: 80-640 mg qid
Arsuri la stomac: 10 mg (I comprimat OTC) pentru ușurare sau cu 1 oră înainte de masă pentru prevenire
Forme de dozare: tabletă (20 și 40 mg), suspensie orală (40 mg/5 ml), injecție (10 mg/ml)

Famotidină, USP. Famotidina. A/'-(atninosulfonil)-3-lH2[(diuminometilen)-amino|-4-tiazolil|metil]tio]propanimidamida (Pepcid), care utilizează un bioizoster tiazol în heterociclul imidazol, este un compus cristalin alb până la galben pal, care este practic foarte solubil în soluție și soluție în soluție de umiditate.



Famotidina

Famotidina este un inhibitor competitiv al histaminei H ; receptorii și inhibă secreția gastrică bazală și nocturnă, deoarece se vinde ca secreție stimulată de alimente și pentagaslrin. Indicațiile sale actuale de etichetare sunt pentru tratamentul pe termen scurt a 4 ulcere gastrice duodenale și benigne. BRGE, stări patologice de hipersecreție (ex. Zollinger-Ellison syn- Jromc). și arsuri la stomac (numai OTC).

Sv au fost raportate cazuri de ginecomastie, niveluri crescute de prolactină sau impotență, chiar și la dozele mai mari utilizate la pacienții cu stări patologice de hipersecreție . Studiile cu famotidină la om, pe modele animale și in vitro nu au arătat nicio interferență semnificativă în dispunerea compușilor metabolizați de enzimele microzomale hepatice (de exemplu, sistemul citocrom P-450).

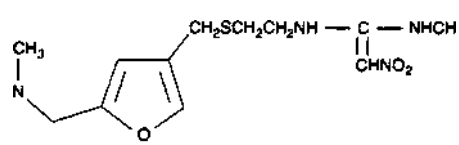
Famotidina este absorbită incomplet (40 până la 45% biodisponibilitate

Biodisponibilitatea unei doze orale de ranitidină este de aproximativ 50 asociată cu infecția *cu H. pylori* . Eradicarea *H. pylori* reduce riscul de recidivă a ulcerului duodenal.

Doza orală uzuală pentru adulți:

Ulcer duodenal: Doza de tratament. 21XJ—3.000 mg qd la

Ranitidină, USP. Ranitidină. A'-|2-[[|5-|dimetila-mino)tnelhil|-2-furanil | metil | tio Jetil |-M-metil-2-nitro-1,1-etendiamina (Zantac), este un derivat de aminoalchil furan cu valori pK a de 2,7 (catenă laterală) și 8,2 (dimetilamino). Este un timp solid. Sarea clorhidrat este foarte solubilă în Waler.



Ranitidine

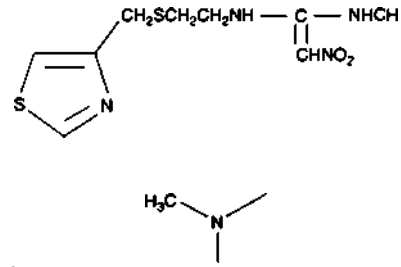
până la 60% și nu este afectată semnificativ de prezența ftxid. Unele antiacide pot reduce absorbția ranitidinei și nu trebuie administrate în decurs de o oră de la administrarea blocantului H2 . Timpul de înjumătățire plasmatică al medicamentului este de 2 până la 3 ore și este excretat împreună cu metaboliții săi în urină. Trei metaboliți, ranitidină A'-oxid. ranitidină S-oxidc. şi desmelhil ranitidină, au fost identificate. Ranitidina este doar un inhibitor slab al sistemului hepatic de oxidază cu funcție mixtă a citocromului P-450

Pe lângă faptul că este disponibilă într-o varietate de forme de dozare ca sarea clorhidrat, ranitidina este disponibilă și ca sare citrat de hismuth pentru utilizare cu antibioticul macrolid clar itromicină în tratarea pacienților cu ulcer duodenal activ.

licitație; doza de intretinere. 150 mg o dată pe zi
Ulcer gastric benign: 300 mg o dată pe zi
Stare hipersecretorie: 300—6,0<X> mg de 2 sau mai multe ori pe zi
Forme de dozare: tablete (150 și 300 mg sare HCl), sirop (15

mg/ml ca sare HCl), injecție (0,5 și 25 nig/ml ca sare HCl)

Nizatidină. Nizatidină. N-|2-|||2-[(dimetilamino)metil]-4-lhiazolil Jtnethyl)tio)elil]-A"-mctil-2-nitro-ll-clenediamina (Axid), este un solid cristalin de culoare alb murdar, care este solubil în apă, alcool și clor. PK-urile medicamentului în apă sunt 2,1 (lanțul lateral) și 6,8 (dimetilamino).



CH 3

Nizatidina are o excelentă biodisponibilitate orală (>90%). Efectele antiacidelor sau alimentelor asupra biodisponibilității sale nu sunt - semnificative din punct de vedere clinic. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de la 1 la 2 ore. Este excretat în principal prin urină (90%) și mai ales sub formă de medicament nemodificat (60%). Metaboliții includ nizatidină sulf oxid (6%), 7V-desmethy (nizatidină (7%). și nizatidin Nr oxid (funcția dintetilaminometil). Nizatidina nu are acțiune antiandrogenică demonstrată sau efecte inhibitoare asupra citocromului P-450-linkcd sistemul enzimatic de întetabolizare a medicamentelor.

Doza orală uzuală pentru adulți:
Ulcer duodenal: Doza de tratament. 300 mg pe zi la licitație: doză de întreținere. 150 mg o dată pe zi
Stare hipersecretorie: 150 mg bid
Forme de dozare: capsule (150 și 300 nig)

Alte terapii antiulceroase

INHIBITORI A POMPEI DE PROTONI

Ultimul pas în secreția acidă în celula parietală este extrudarea („pomparea") protonilor. Pompa cu membrană, o H '/K $^{+}$-ATPază. catalizează schimbul de ioni de hidrogen cu ioni de potasiu. Inhibarea acestei pompe de protoni acționează dincolo de locul de acțiune al mesagerilor secundi (de exemplu, Ca'1 ^{unde} AMP) și este independentă de acțiunea histaminei, gastrinei și acetilcolinei secretogogi. Astfel, inhibitorii pompei acide - blochează secreția bazală și stimulată.

În 1972. un grup de chimiști medicinali suedezi a descoperit că anumite sulfuri de piridilmetil benzimidazol erau inhibitori activi ai pompei de protoni H *7K ^{1}-ATPazei (IPP)."

Acești compuși au fost ulterior transformați în derivați de sulfoxid, care au prezentat o inhibare foarte puternică, ireversibilă a pompei de protoni. IPP-urile benzimidazol sunt premedicamente care sunt rapid combinate la un intermediar sulfcnamidc în mediul foarte acid al celulelor parietale gastrice. Benzimidazolul IPP slab bazic se acumulează în aceste compartimente acide de pe partea luminală a structurilor lubuveziculare și canaliculare ale celulelor parietale. Benzimidazolul IPP sunt combinați chimic cu acidul într-un intermediar sulfonamidă care inhibă pompa de protoni prin interacțiunea covalentă cu reziduurile de cisteină (813 sau 822) ale pompei H*/K'-ATPazei (Fig. 21-15)."'Labilitatea acidă a benzi -imidazolului trebuie să fie formulată ca IPP-uri de medicament. forme de dozare granulare acoperite enteric.

IPP-urile sunt mai eficiente în shon tenu decât blocanții H;- în vindecarea ulcerului duodenal și a esofagitelor erozive și pot vindeca esofagitele rezistente la tratamentul cu H ; - blocante.' ^{7} În plus, IPP-urile benzimidazol au activitate antimicrobiană împotriva *H. pylori* și astfel posedă eficacitate în tratarea ulcerelor gastrice sau cu unul sau mai multe antimicrobiene, în eradicarea infecției cu acest organism. Patru IPP cu benzimida zol sunt în prezent aprobate pentru comercializare în Statele Unite (Tabelul 21-3). Profilele efectelor adverse ale diferitelor IPP sunt dificil de comparat, deoarece studiile clinice comparative nu includ, de obicei, suficienți indivizi pentru a obține concluzii de încredere. Relativ la începutul comercializării sale, utilizarea omeprazolului a fost asociată cu apariția diareei, durerilor de cap și erupțiilor cutanate: o experiență pe termen lung sugerează . totuși, că aceste răspunsuri adverse sunt rare. În mod similar. caracterizarea profilurilor de reacții adverse ale altor IPP trebuie să aștepte o utilizare mai extinsă la pacienți.

IPP-urile sunt eliminate aproape în întregime printr-un metabolism rapid la metaboliți inactivi sau mai puțin activi (Fig. 21-16)" De regulă, niciun medicament nemodificat nu este excretat în urină și fecale. Sistemul enzimatic al citocromului P-450 este implicat în principal în metabolismul IPP și poate fi sursa interacțiunilor medicament-medicament pentru metabolizarea IPP nu prin oxidarea IPP. esomeprazolul) este responsabil pentru prelungirea clearance-ului benzodiazepinelor, fenitoinei și warfarinei . de medicamente când pH-ul gastric este un determinant important, cum ar fi antifungicul azolic (de exemplu, ketoconazol), ampicilină, săruri de fier, digoxina și cianocobalamina.

Omeprazol. Omeprazol. 5-metoxi-2-(((4-tnelhoxi-3,5-dinielhil-2-piridinil)metil)sulfinil)-IW-benzimidazoic (Losec). este o pulbere cristalină albă până la aproape albă, cu solubilitate foarte mică în apă. Omeprazolul este un compus amfoter (piridină N. pK $_{u}$ 4,13; benzimidazol NH, pK. 1,68). și în concordanță cu mecanismul de acțiune propus al benzimidazolilor substituiți, este acid labil. Prin urmare, produsul omeprazol este formulat ca capsule cu eliberare întârziată care conțin granule acoperite enteric. Biodisponibilitatea absolvirii omeprazolului administrat oral este legată în proporție de 30 până la 40% de o hiotransformație substanțială de prim pasaj. Medicamentul are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ o oră. Cea mai mare parte (7751 dintr-o oră) doză de omeprazol este excretată prin urină a metaholitcilor cu activitate antisecretorie nesemnificativă. Thepri

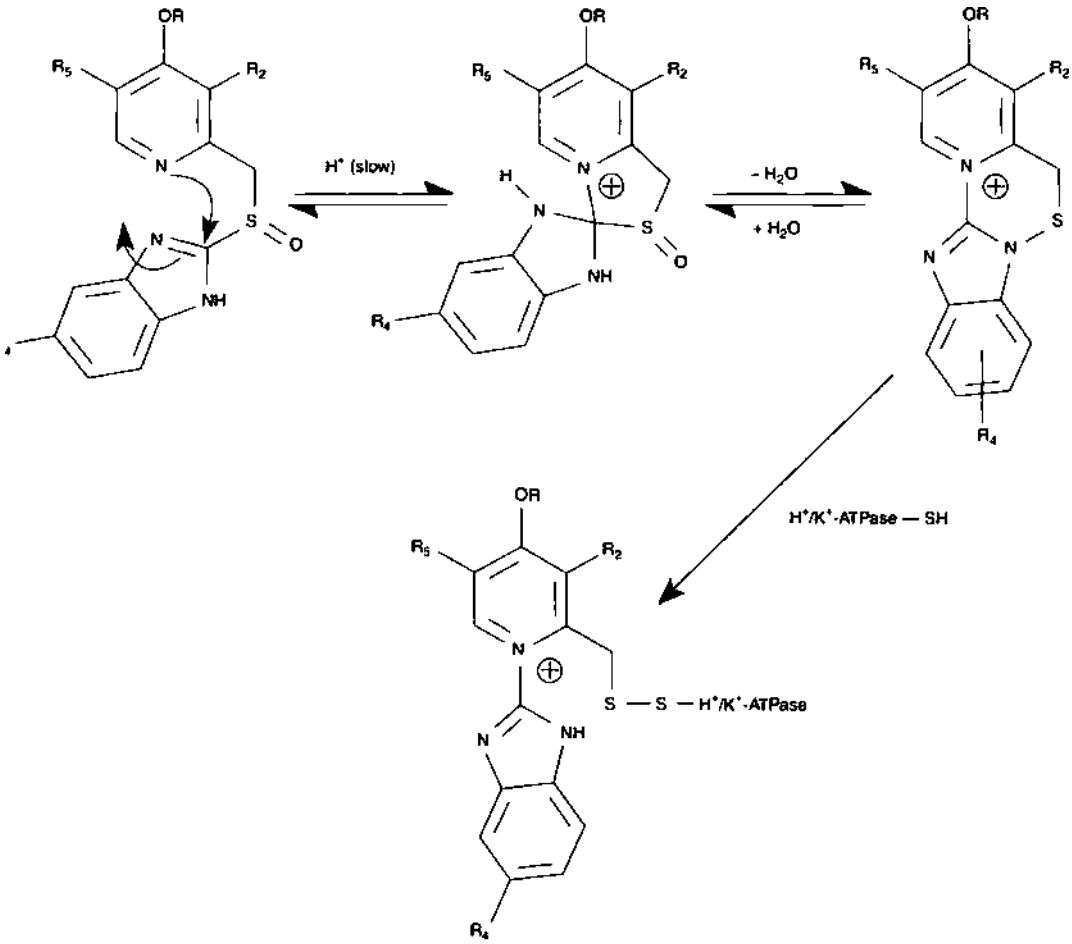


Figure 21–15 ■ Mechanism of action of PPIs

TABELUL 21-3 Inhibitori ai pompei de protoni comercializați în Statele Unite

Indicaţie	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol Sodiu	Rabeprazol Sodiu	Esomeprazol Magneziu
Ulcerul duodenal	JJ	J			
duodenal /*H. yyhn*	/	/			/
Esofagită enisivă	J	J	J	J	/
Ulcer Gwrk	/	/			
GERD	J	J	J	J	J
Condiții hipersecretorii	/	/		/	

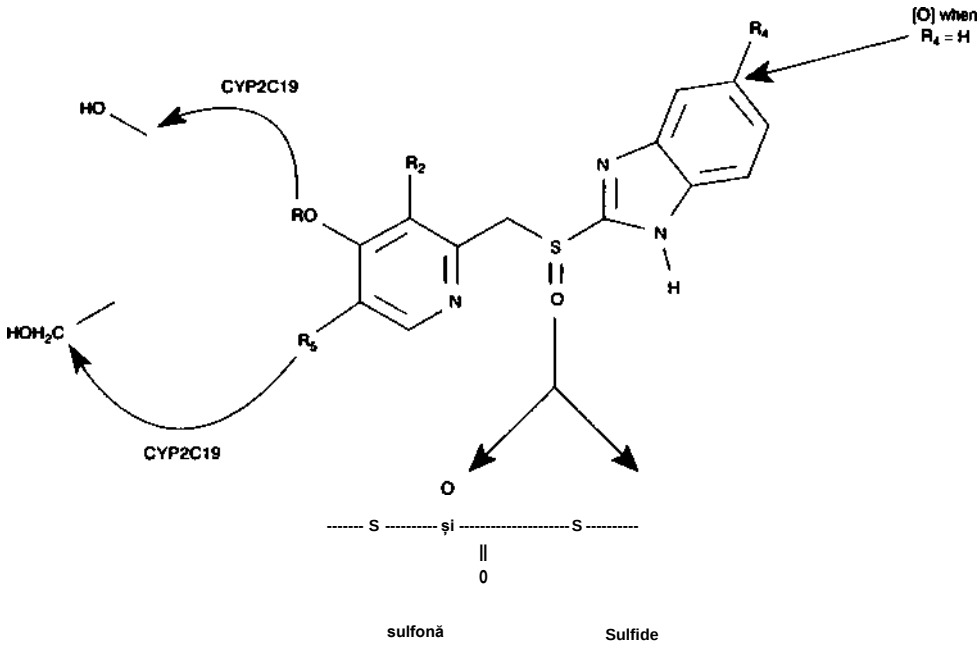
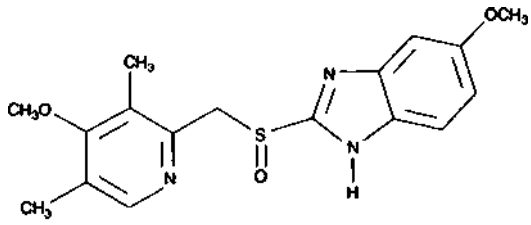


Figura 21-16 ■ Transformările metabolice ale benzimidazolului IPP.

Metaboliții mari ai omeprazolului sunt 5-hidroximeprazolul (citocromul P-450 [CYP] izoenzima 2C19) și omeprazolul sulfona (CYP 3A4). Acțiunile antisecretorii ale omeprazolului persistă timp de 24 până la 72 de ore, mult după ce medicamentul a dispărut din plasmă, ceea ce este în concordanță cu mecanismul de acțiune sugerat, care implică inhibarea ireversibilă a pompei de protoni H + /K + -ATPazei.



Omeprazole

Omeprazolul este aprobat pentru tratamentul și reducerea riscului de recidivă a ulcerului duodenal. BRGE, ulcer gastric și stări patologice de hipersecreție.

Doza uzuală pentru adulți: Onil. 20 mg o dată pe zi
Forma de dozare: capsule cu întârziere relcasc care conțin 20 mg de omeprazol în granule acoperite enteric

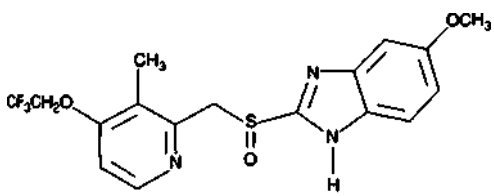
Esomeprazol magneziu. **Esomeprazol magne sium. S-bis(5-metoxi-2-|(5)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil|-1H-benzimidazol-l-il) magne**

trihidrat de siiu (Ncxium). este al 5-lea enantiomer al omeprazolului . IPP benzimidazol conțin un atom de sulf chiral care formează o pereche enantiomerică care este stabilă și insolubilă în condiții standard. Izomerul 5 al omeprazolului are o activitate PPl puțin mai mare, iar clearance-ul său intrinsec este de aproximativ 3 ori mai mic decât cel al *Romeprazolului* 115 față de 43/zL/min). Clearance-ul mai mic al S-omeprazocului este legat de clearance-ul metabolic mai lent de către izoenzima CYP 2Cl9. Deși R-omeprazolul este transformat în principal în metabolitul 5-hidroxi, izomerul 5 este metabolizat prin O-demetilare și sulfoxidare, care contribuie puțin la clearance-ul intrinsec.

Doza uzuală pentru adulți:
Esofagită erozivă: Doză de vindecare: 20 sau 40 mg pe zi timp de M săptămâni: doză de întreținere: 20 mg pe zi
Tratamentul BRGE: 20 mg pe zi timp de 4 săptămâni;
***H. pylori* : 40 mg pe zi timp de 10 zile în combinație cu amoxicilină (l g bid timp de 10 zile) și claritromicină (500 mg bid timp de 10 zile)**
Forma de dozare:
Oral: capsule Dclaycd-relcase. 20 sau 40 mg esomeprazol (prezent ca 22,3 mg sau 44,5 mg esomeprazol magneziu trihidratc) sub formă de pelete acoperite enteric

Lansoprazol. **Lansoprazol. 2-[|[3-metil-4-(222-trifluoretoxi)-2-piridil]metil]sulfinil)benzimidazol (Prevacid). este o pulbere cristalină inodoră, de culoare albă până la alb maroniu, care este practic insolubilă în apă. lutnsoprazolr este o bază slabă (piridină N. pK $_0$ 4,01) și un acid slab (benz imidazol NH. pK, 1,48). Ca și omeprazol, lansoprazol ii**

în esență, un promedicament care, în biofaza acidă a celulei parietale, formează un metabolit activ care interacționează ireversibil cu ATPaza țintă a pompei. Lansoprazolul trebuie formulat ca granule încapsulate acoperite enteric pentru administrare orală pentru a proteja medicamentul de mediul acid al stomacului.



Lansoprazole

În starea de post, aproximativ 80% dintr-o doză de lansoprazol (față de — 50% omeprazol) ajunge în circulația sistemică , unde se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 97%. Medicamentul este metabolizat în ficat (metaboliți sulfon și hidroxi) și excretat în bilă și urină, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1,5 ore. [60]

Doza uzuală pentru adulți: doză zilnică unil administrată înainte de micul dejun Ulcer duodenal. 15 mg o dată pe zi

Esofagită erozivă: 30 mg Sindrom Zollinger-Ellison: 60 mg ulcere gastrice induse de AINS: tratament și prevenire Forma de dozare: capsule cu eliberare întârziată care conțin 15 și 30 mg lansoprazol în granule acoperite enteric

Pantoprazol de sodiu. Ingredientul activ din Pro tonix (pantoprazol de sodiu) este un benzimidazol substituit, sodiu 5-(difluorometoxi)-2-(|(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil|sulfinil|-l W-benzimidazol sesquihidrat (1,5 HjO). un compus cu o greutate moleculară benzi324. (piridină N. pK $_a$ 3,96) și proprietăți acide (benzimidazol NH. pK$_a$ 0,89), care facilitează formularea lor sub formă de săruri ale materialelor alcaline (Fig. 21-17). Pantoprazolul sesquihidrat de sodiu este o pulbere cristalină albă până la aproape albă și este racemică . solubil în tampon fosfat la pH 7,4 și practic insolubil în n-hexan. Stabilitatea compusului în soluție apoasă este dependentă de pH, viteza de degradare crește odată cu scăderea pH-ului, timpul de înjumătățire de degradare este de aproximativ 2,8 ore la pH 5.

Esomeprazole Magnesium

Absorbția pantoprazolului este rapidă (C $_{m}$ „ de 2,5 pg/ ml. T $_{m}$ „ —2,5 ore) după doze orale unice sau multiple de 40 mg. Pantoprazolul este bine absorbit (—77% biodisponibilitate). Administrarea pantoprazolului cu alimente poate întârzia absorbția, dar nu îi modifică biodisponibilitatea.

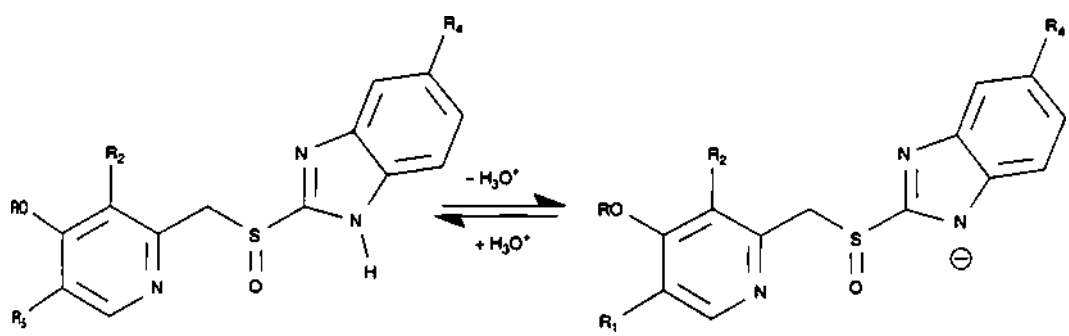
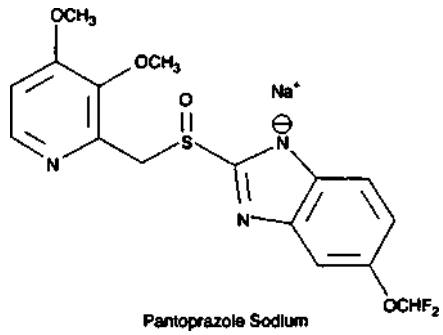


Figure 21-17 ■ Ionization of benzimidazole PPIs.

este distribuită în principal în lichidul extracelular. Legarea pantoprazolului de proteinele serice este de aproximativ 98%. în primul rând la albumină. Pantoprazolul este metabolizat pe scară largă în ficat prin sistemul CYP, inclusiv O-demetilalion (CYP 2Cl9). cu sulfatare ulterioară. Alte căi metabolice includ oxidarea sulfului de către CYP 3A4. Nu există dovezi că vreunul dintre metaboliții pantoprazolului are activitate farmacologică semnificativă. Aproximativ 71% dintr-o doză de pantoprazol este excretată prin urină, cu 18% excretată în fecale prin excreție biliară.



Pantoprazole Sodium

Doza uzuală pentru adulți:

Esofagită erozivă asociată cu GERD: 40 ing qd timp de ^8 săptămâni; dacă nu se vindecă după 8 săptămâni de tratament, poate fi luată în considerare un curs suplimentar de 8 wcck

Tratamentul pe termen lung al esofagitei erozive și BRGE: tratamentul IV al esofagitei erozive ca alternativă la terapia orală continuă. 40 mg pe zi prin perfuzie timp de 7-10 zile

Tratamentul pe termen scurt (7 până la 10 zile) al BRGE

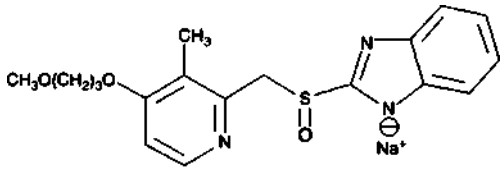
Tratamentul stărilor patologice hipersecretorii asociate cu sindromul Zollinger-Ellison

Forma de dozare:

Protonix: eliberare întârziată, pentru administrare orală: fiecare comprimat conține 45,1 mg pantoprazol sesquihidrat de sodiu (echivalent cu 40 mg pantoprazol)

Protonix IV: pulbere liofilizată sau injecție echivalentă cu 40 mg pantoprazol/flacon

Rabeprazol sodic. Rabcpraz.ole de sodiu. 2-[||4-(3-mctoxipropoxi)-.3-melil-2-piridinil|metil|sulflnilJ-l H-benzimidazolc sodiu sail (Aciphcx). este un benzimidazol substituit cu o greutate moleculară de 381,43. Rabcprazolul de sodiu este un solid alb până la ușor gălbui-alb. Este foarte solubil în apă și metanol, liber solubil în etanol, cloroform și acetat de etil și insolubil în eter și *it-* hexan. Rabeprazolul este o bază slabă (piridină N. pK, 4,90) și un acid slab (benzimidazol NH. pK, 1,60).



Rabeprazole Sodium

Rabeprazolul de sodiu este formulat ca acoperit enteric. tablete cu eliberare de laycd pentru a permite medicamentului să treacă prin stomac relativ intact. După administrarea orală a 20 mg concentrațiile plasmatice maxime (C_{M1}) apar într-un interval de 2,0 până la 5,0 ore (T_{llm}). Biodisponibilitatea absolută pentru un comprimat oral de 20 mg de rabeprazol (față de administrarea IV) este de aproximativ 52%. Timpul de înjumătățire plasmatică al rabeprazolului variază de la 1 la 2 ore. Efectele alimentelor asupra absorbției o(rabeprazolul nu au fost evaluate. Rabeprazolul se leagă în proporție de 96,3% de proteinele plasmatice umane. Rabeprazolul este metabolizat extensiv în ficat. Tioeterul și sulfona sunt metaboliții primari măsurați în plasma umană care rezultă din oxidarea CYP 3A . 2Cl9. Aproximativ 90% din medicament este eliminat în urină, în principal sub formă de acid carboxilic eter și metaboliții săi de glucuronidă și acid mercapturic. Recuperarea totală a radioactivității a fost de 99,8%.

Doza uzuală pentru adulți: orală. 20 mg o dată pe zi (ulcer duodenal timp de câteva săptămâni: BRGE erozivă sau ulceroasă timp de 4-8 săptămâni); tulburări de hipersecreție gastrică. 60 mg o dată pe zi, titrată la maximum 120 mg/zi

Forma de dozare: 2t)-nig comprimate cu eliberare întârziată de sare de sodiu

COMPLEXARE CHIMICA

Esterii sulfați și derivații sulfonați ai polizacului și ligninei formează complexe chimice cu enzima pepsină. Aceste complexe nu au activitate proteolitică. Deoarece polisulfații și polisulfonații sunt absorbiți slab din tractul Gl, complexarea chimică specifică pare a fi un mecanism de inhibare a pepsinei. Din pacate . acești polimeri sunt și anticoagulante puternice.

Proprietățile complexării chimice și acțiunii anticoagulante sunt separabile prin variația structurală. Într-o comparație a zaharidelor sulfatate selectate cu un număr tot mai mare de unități de monozaharide, de la dizaharide la polizaharide derivate din amidon de dimensiuni moleculare diferite, concluziile sunt susținute de date: *(a)* activitatea anticoagulantă a zaharidei sulfatate este legată pozitiv de dimensiunea moleculară, *(b)* activitatea anticoagulantă este absentă în dizolvare . și *(c)* inhibarea activității pepsinei și protecția împotriva ulcerației induse experimental depind de gradul de sulfatare și nu de dimensiunea moleculară.

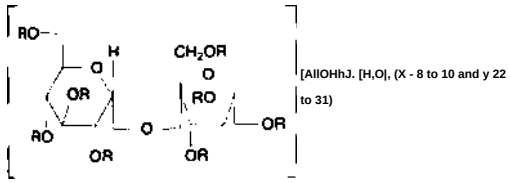
Zaharoza dizaeharidă ușor disponibilă a fost utilizată pentru a dezvolta un agent antiulcr util, sucralfatul.

Sucralfat. Sucralfat. 3.4.5.6-tctra-(polihidroxialii minuml-aD-glucopiranosil sulfat-2.3,4.5-tctra-(polihidroxialuminiu)-j9-D-fructofuranozid sulfat (Carafate). este complexul de hidroxid de aluminiu al octasulfatului este solubil în ester puternic și practic este solubil în sucroză în apă. acizi și baze. Are un pK, valoare cuprinsă între 0,43 și 1,19.

Sucralfatul este absorbit minim din tractul Gl și astfel își exercită efectul antiulcerist prin acțiune locală mai degrabă decât prin acțiune sistemică. Are o capacitate neglijabilă de neutralizare a acidului sau de tamponare în doze terapeutice.

Mecanismul de acțiune al acestuia nu a fost stabilit. Studioul sugerează că sucralfatul se leagă preferențial de locul ulcerului

pentru a forma o barieră protectoare care împiedică expunerea leziunii la acid și pepsină. În plus, absoarbe pepsina și sărurile biliare. Oricare ar fi moduri de acțiune foarte dezirabile.



R - SOaAllOHh

Etiqueta produsului precizează că administrarea simultană de sucralfat poate reduce biodisponibilitatea anumitor agenți (de exemplu, tetraciclină, fenitoină, digoxină sau cimetidină). De asemenea, recomandă restabilirea biodisponibilității prin separarea și administrarea acestor agenți de cea a sucralfatului cu 2 ore. Probabil, sucralfatul leagă acești agenți în tractul GI.

Cea mai frecvent raportată reacție adversă la soarta sucrală este constipația (2,2%). Antiacidele pot fi prescrise după cum este necesar, dar nu trebuie administrate cu o jumătate de oră înainte sau după sucralfat.

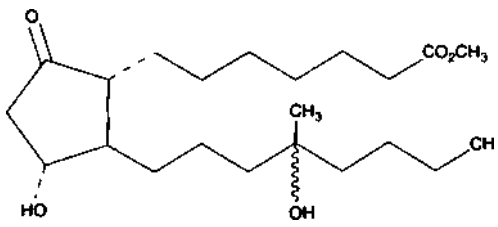
Doza uzuală pentru adulți: orală. I g qid pe stomacul gol Forma de dozare: tablete de sucralfat de 1 g

PROSTAGLANDINE

Prostaglandinele sunt acizi grași nesaturați endogeni cu 20 de atomi de carbon derivați biosintetic din acidul arahidonic. Aceste substanțe bioactive și derivații lor sintetici au reprezentat un interes considerabil de cercetare și dezvoltare ca potențiali agenți terapeutici datorită acțiunilor lor fiziologice și farmacologice răspândite asupra sistemului cardiovascular, mușchiului gastrointestinal, sistemului reproducător, sistemului nervos, trombocitelor, rinichilor, ochiului. etc. [1 ' 1] Glandinele prostatice din seriile EF și I se găsesc în concentrații semnificative în tot tractul GI. Acțiunile GI ale prostaglandinelor includ inhibarea secreției bazale și stimulate de acid gastric și pepsină, în plus față de prevenirea ulcrogenului sau a leziunilor grosiere ale mucoasei induse de iritant ale stomacului și intestinului (numit *citoproleclum). Glandinele* prostatice pot stimula atât (PGF) cât și inhiba (PGE și PGI) contractilitatea mușchilor netezi intestinali și acumularea de lichid și electroliți în lumenul intestinal (PGE). Aplicarea terapeutică a prostaglandinelor naturale în tratamentul tulburărilor GI este împiedicată de lipsa selectivității farmacologice a acestora, cuplată cu un profil de biodispoziție mai puțin decât optim.

Misoprostol. Misoprostol. (±)-metil Ha,l6-dihi-Jmxy-16-metil-9-oxoprost-l3/>cn-l-oat. este un derivat semisintelic al PGE, care derivă o anumită selectivitate farmacologică, precum și o biostabilitate îmbunătățită din 16-melhyJ. 16-hidroxi caracteristici structurale. Misoprostolul prezintă efecte antisecretoare și citoprotectoare Mi, caracteristice față de prostaglandinele naturale și are un profil de biodispoziție acceptabil din punct de vedere terapeutic. Deși se crede că efectele antisecretorii ale misoprostolului sunt legate de acțiunile sale agonistice asupra receptorilor de prostaglandine ale celulelor parietale, cito-

Se propune ca acțiunile de protecție să fie legate de creșterea mucusului GI și a secreției de bicarbonat, creșterea fluxului sanguin al mucoasei și/sau prevenirea retrodifuziei H,O^{+} în mucoasa gastrică. [62]



Misoprostol

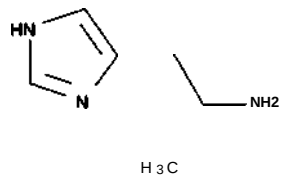
Misoprostolul este absorbit rapid după administrarea orală și suferă o decsterificare rapidă la acidul liber farmacologic activ, cu un timp de înjumătățire terminal de 20 până la 40 de minute. [62] Misoprostolul este utilizat în mod obișnuit pentru a preveni ulcerele gastrice induse de NSAID la pacienții cu risc crescut de complicații ale unui ulcer gastric, cum ar fi pacienții vârstnici și pacienții cu antecedente de ulcer. Misoprostolul a fost, de asemenea, utilizat în tratarea ulcerelor duodenale care nu răspund la histamina H? antagoniști: medicamentul nu previne ulcerul duodenal, totuși, la pacienții care iau AINS. Misoprostolul poate provoca avort spontan, adesea asociat cu sângerări potențial periculoase.

Doza uzuală: orală. 200 gig qid cu alimente Forma de dozare: comprimate de 100 și 200 de gg

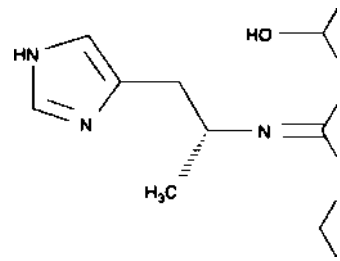
HISTAMINĂ H_3 - LIGANDI RECEPTORI [63 - 64]

Receptorii de histamină Hj sunt membri ai familiei de receptori cuplați cu G-prolcină implicați în reglarea eliberării neurotransmițătorilor atât în neuronii centrali, cât și în cei periferici. ADNc pentru receptorul Hi de histamină uman codifică o proteină 445-atinoacid care, atunci când este exprimată recombinant, se cuplează cu inhibarea adenilat-ciclazei, probabil prin G«i. ARNm-ul receptorului H. [t de histamină] este foarte exprimat în țesuturile nervoase centrale. Heteroreceptorii histaminei Hi au fost identificați în țesuturile stomacale, pulmonare și cardiace ale animalelor. Receptorii presinaptici Hi au fost implicați în reglarea eliberării neurotransmițătorilor din histaminergici. noradrenergice, dopaminergice, colinergice, scrotoninergice. și neuronii peptidergici. Rolurile terapeutice potențiale ale antagoniștilor histaminei H [r] n:ccptor în SNC au fost evaluate în modele de tulburări de învățare și memorie, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție, obezitate și epilepsie . Studiile privind reglarea proceselor inflamatorii, a gastroprotecției și a funcției cardiovasculare sugerează mai multe posibilități terapeutice pentru agoniștii Hi-receptori ai histaminei care acționează periferic. Deocamdată. nici un liganzi Hj-rceptor de histamină nu au fost aprobați pentru comercializare în Statele Unite.

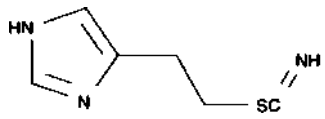
Agoniștii Hi potenți (Fig. 21-l8) sunt obținuți prin modificări simple ale moleculei de histamină. Inelul imidazol este o caracteristică structurală comună la aproape toți agoniștii Hi. Metilarea lanțului lateral aminoetil al histaminei favorizează



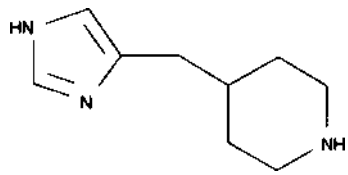
Ra-metilhlstamină



Derivat azometinic al
Ra-Melhylhlstaminei

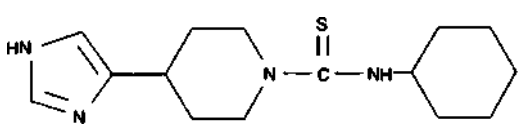


Imetlt

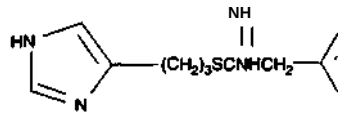


Immepip

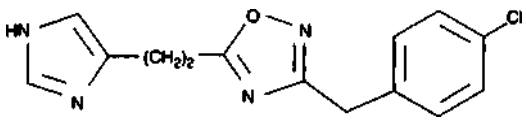
Figura 21-18 ■ Agonişti ai receptorilor H3 de histamina .



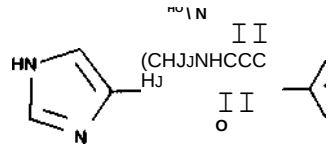
Tioperamidă



Clobenprobit



GR-175737

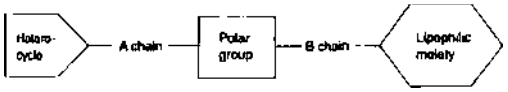


Verongamină

Figura 21-19 ■ Antagonişti ai receptorilor H3 de histamina .

Salut activitate. Introducerea uneia sau două grupări metil pentru a da a*metilhistamină şi aa*dimctilhistamină produce agonişti Hi puternici care prezintă o selectivitate redusă între cei trei receptori de histamine. Potența crescută a a-nictil-histaminei este atribuită aproape în totalitate izomerului său *R* (H</H| ratio = 17). Uscosul clinic al K-a-mctilhistaminei este promis de catabolismul rapid al histamin-^-metiltransferazei. Derivații de azomctină ai /?-a-metilhistaminei au fost dezvoltați și au demonstrat că posedă - proprietăți antiinflamatorii și antinociceptive. Alți agoniști de Hj includ derivatul izotiouree, imetit. un agonist complet foarte selectiv, care este mai puternic decât Ka-metilhistaminc. Un al treilea tip de H.» agonistul este immepip. care poate fi considerat ca un analog histaminei cu o catenă laterală alungită și ciclizată. Immepip este atât un H foarte selectiv, cât și puternic; agonist.

Au fost descrişi un număr mare de antagonişti H^. Studiile antagoniste au sugerat prezența subtipurilor H <-receptor. În general, structurile antagoniste se conformează următoarei reprezentări generale:* [5]



Componenta heterociclică a acestei structuri generale este cel mai frecvent un imidazol 4-monosubstituit sau un echivalent bioizostcric. Lanțurile A și B pot fi de diferite structuri și lungimi și există, de asemenea, o mare latitudine în cerințele structurale pentru grupul polar. Structurile fenil halogenate, cicloalchil și heteroaril sunt de obicei găsite pentru (porțiunea lipofilă (fig. 21-19).

Tiopcramida a fost primul antagonist Hi puternic descris. Acest agent îmbunătățește modelele de excitare și/sau vigilență într-o manieră dependentă de doză la animale, sugerând utilizarea posibilă a antagoniştilor Hj care acționează asupra SNC în tratarea tulburărilor de somn caracterizate de somn excesiv în timpul zilei, cum ar fi narcolepsia. Alte structuri Hrantagoniste sunt prezentate mai jos, inclusiv produsul natural verongamină, izolat față de un burete de mare.

REFERINȚE

I Garrison, J. (*.: Histamina, bradykinin. 5-hydroxytryptamine. and their antagonists. In Gilman. AG. Rall, TW. Nies, AS, and Taylor. P. (cds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics . Sth cd. New York. Pergamon. . 15905. . .

1 Saxena, AK. iar Saxena. M.: Prog. Drug Res. 39:35. 1992.

3 Durant. GJ, Ganchin. CR. şi Parsons. MF: J Med. Chern. IK: 905-909. 1975.

4 Cnsy, AF: The Steric Factor in Medicinal Chemistry Probes Disymmetric of Pharmacological Receptors. New York. Presa Plenum. 1993. Cap. 11 ■

5 . Hilus, A.: Histamina şi inflamația. Austin, TX. RG Lindes, 1994. Cap. 1.1, p. 2.

6 Falus. A.: Histamina şi inflamație. Austin. TX. RG Landes. 1994. Cap. 1.3, p. 33.

7 Hill, SJ. Ganelliti, CR. Timmerman. H., cl al. Pharmacol. Apoc. 49: 253-278. 1997

* Timmerman. IL: Trends Pharmacol. Sci. 13:6-7, 1992.

9 . Birdsall. NJM: Trends Pharmacol. Set.. 12:9-IO. 1991,

ID Ixurs. R., Timmerman. H.. şi Watanabe T.: Trends Pharmacol. Sci. 22:337-339. 2001.

Il Maslinski. C.. şi Fogel, WA: Catabolismul histaminei. In Uvniis. B. condus.). Histamina şi antagonişti ai histaminei. Manual de farmacologie experimentală, voi. 97. New York. Springer-Vcrlag. 1991, Cap. 5.

12. Pelletier. G.: Antihistaminice care apar în mod natural în țesuturile corpului. În Rocha e Silva, M. ted.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 18/2. New York, Springer-Verlag, 1978, p. 369.

13. Best, CH, et al.: J. Physiol. (Land.) 62:397. 1927

14. Fonmcaii. E.. şi Bovct, D.. Arh. Int. Pharmacodyn. 46:178, 1933.

15. Cnsy. AF: Chimia antagoniştilor de histamină anti-HI. În Rocha e Silva. M. ted). Manual de farmacologie experimentală, voi. 18/2. New York. Springer- Verlag, 1978, p. 175.

16. Witiak. DT: Agenți antialergenici. În Burger. A. condus.). Chimie medicinală, ed. a III-a. New York. Wiley Interscicncc. 1970. p. 1643.

17. Paton, DM: Receptori pentru histamină. În Schachter, M. (ed.). Mina de hista şi antihistaminice, New York. Pergamon Press, 1973. p. 3.

18. Roclia e Silva, M.. şi Antonio, A.: Biotest of antihistamime action. În Rocha e Silva. M. (red.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 18/2. New York. Springer- Verlag, 1978, p. 381.

19. Biel. JH. şi Manin, Y. C: Sinteza organică ca sursă de noi medicamente. În Gould. RF (cd.). Descoperirea medicamentelor. Seria Progrese în Chimie nr. 108. Washington, DC. Societatea Americană de Chimie, 1971. p. 81.

20. Ahlquisl, RP; A.m. J. Physiol. 153:586. 1948.

21. Lin. TM, ct al.. Ann. N, Y. Acad. Set. 99:30. 1962.

22. Frasin. ASF. şi Schild. HO: Br. J. Pharmacol Chcmother. 27:427, l960.

23. Black, JW, şi colab.: Nature 236:385, 1972.

24. Metzler. DE. Ikawu. M. şi Snell. E. IL. J. Am Chern. Sue 76: 648, 1954.

25. Schayer. R. W„ şi Cooper, JAD: J, Appl. Physiol. 9:481. 1956.

26. Schayer. RW: Biogeneza histaminei. In Rocha c Silva. M. (cd.). Manual de farmacologie experimentală, voi. IX/2. New York. Springer-Verlag, 1978, p. 109.

27. WcttcrqvisL H.: Metabolismul şi excreția histaminei. In Rocha c Silva. M. (cd.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 18/2. New York, Springer-Vcrlag, 1978. p. 131.

28. GaneHin, CR şi Parsons, ME (cds.). Farmacologia receptorilor de histamina. Bristol. REGATUL UNIT. Wright. 1982.

29. Furdtran. JS. şi Grossman. MI (cds.): Al treilea simpozion despre antagoniştii receptorilor H2 din Hista mine. Rezultate clinice cu cimetidină. Gas- trocnterology 74(2):339, 1978.

30. IXmglas. WW. Histamina şi S-hidroxitripLuninc (serotonina) sunt printre antagoniştii lor. În Gilman, AG, Goodman. L. S„ Rall, TW. şi Murad. F. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th cd. New York. Macmillan. 1985, p. 605.

31. van den Brink. FG. şi Lien. EJ: Antagonism competitiv şi necompetitiv hi Rocha c Silva. M. (cd.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 18/2. New York. Springer-Verlag. 1978, p. 333.

32. Nauta. WT şi Rckker, R. I*.: Relații structură-activitate ale antagoniştilor receptorilor HI. În Rocha e Silva. M. (ed.). Manual de farmacologie experimentală, voi. IK/2. New York, Spnnger-Vcrlag. 1978, p. 215.

33. Ganclin. CR: Ann. Rep. .Med. Chern. 14:91, 1979.

34. Şjoquist. F.. si lasagna. L.: Clin. Pharmacol. Acolo. 8:48, 1967.

35. Barouh. V., cl al.: J. Med. Chern. 14:834. 1971.

3 6. Shaffce. A. şi Hile. G.: J. Med. Chim. 12:266. 1969.

37. Nobili. WL. şi Blanton. CD: J. Pharm. Sci. 53:115. 1964.

38. Toldy. L., ct al.: Acta Chim. Acad. Sci. Spânzurat. 19:273, 1959.

39. Ison. RR. franci. FM şi Soh. KS: J. Pharm. Pharmacol. 25: 887, 1973.

40. Rege. CTG. Țesător. SR. şi Namxl, SA: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 147:391. 1965.

41. Crip. L. H : luincet 68:55, 1948.

42. Într-o zi. SW. Nelson, WA şi Gay. LN. J. Alergie 22:19. 1951.

43. Țăranii. FJ, şi colab.: J. Med. Chern. 15:750. 1972.

44. Initial 0. Cromolyn Sodium. /X Monografie. Bedford. DAR. Elsons Corporation . 1973.

45. Johnson. PC. Gillespie. E.. şi Temple, DL: Annu. Med. rep. Chern. ora 17.55. 1982.

46. Caldwell. DR. Verin. P.. Hartwich-Young, R.. et al. A.m. J. Oftal mol. 113:632-637. 1992.

47. Thanaka. M.: Drugs Today 28:29-31. 1992.

48. McTavish. D.. şi Sorkin, Is. M.: Drugs 38:778-800. 1989.

49. Martin. THE. şi Romer. D.: Arzncimiuelforschung 28:770-782. 1978.

50. Feldman. M.. şi Burton. EU: N. Engl. J. Med. 323:1672-1680. 1990.

51. Feldman. M. şi Bunon. EU: N. Engl. J. Med. 323:1749-1755. 1990.

5 2. Solul. AH: N. Engl. J. Med. 322:909-916. 1990.
53. Negru. J.: Science 245:486-493. 1989.
54. Brittain, Rt. Juck. D. şi Price, B.J.: Trends Pharmacol. Set. 2: 310-313. 1981.
55. Brandström, A.. Lindberg. P.. şi Junggrcn, U.: Stand. J. Gastroentrerol . 20(Supl. IO8):15-22. 1985.
56. Bauer, R. F„ Collins, PW şi Jones. PH: Annu. Rep. Med. Chern. 22:191. 1987.
57. Langman. MJS: Gui 49:309-310. 2001.
58. Meyer. UA: Yale J. Biol. Med. 69:203-209, 1996.
59. Lampkin, T.A. Ouellet. D.. Hak. L.J. şi Dukes, GE: DICP 24:393-402. 1990.
60. Spencer, CM„ şi Faulds, D,: Drags 48:405-431, 1992.
61. Koniurek, S. J. şi Pawlik. W.: Sapă. Dis. Şase. 31:6-19. 1986.
62. Monk, JP şi Clissold, S, P,: Drags 33:1-30. 1987.
63. Leurs, R.. şi Timmerman. H.: Prog. Trageţi Res. 39:127. 1992.
64. Phillips. JG. Aripi. SM. Yates. SL şi Tedford. CE: Anul. Med. rep. Chern. 33:31-40, 1998.
65. Puternic. H.. Ligneau. X.. Arrang, J.-M.. ct al.: Bioorg. Med. Chern. Lett. 8:2011-2016. 1998.

LECTURĂ SELECTATĂ

Bass, P.: Agenţi antiscrictor şi antiulcer gastric. Adv. Trageţi Res. 8:206, 1974.
Beaven, MA: Histamina. Rolul său în procesele fiziologice şi patologice. Monogr. Alergie, voi. 13. New York. S. Karger, 1978.
Burland. WL. şi Simkins. MA (eds.): Cimetidine, Proceedings of the Second International Symposium on Histamina H2-Rcccptor Antago nists. New York. Extras Mcdica/Elscvier. 1977.
Fordtran. JS.şi Grossman. Ml (eds.): Al treilea simpozion privind antagoniştii receptorilor H2 de histamină. Rezultate clinice cu cimetidină. Gastroenterology 74(2, Part 2):339. 1978.
Centrul de resurse pentru informaţii GERD: hitp^/www,gerd.com/
Leurs, R., Smit. MJ şi Timmerman, H.: Aspecte farmacologice moleculare ale receptorilor histaminei. Pharmacol, Ther. 66:413-463. 1995
Nelson, WL; Antihistaminice şi agenţi antialergici şi antiulceri înrudiţi În Williams, DA şi Lemke. TL (cd.). Principiile lui Foye de chimie medicinală, ed. a 5-a, Baltimore. Lippincott Williams & Wilhm. 2002. p. 794-818.
Rocha c Silva, M. (cd.): Histamina şi antihistaminice. În Manualul de farmacologie experimentală, voi. 18/1. New York. Springer-Veda?. 1966.
Rocha c Silva. M. (cd.); Histamina 11 şi antihistaminice. În Manualul de farmacologie experimentală, voi. 18/2. New York, Springer-Veriag. 1978.
Schachter. M. (cd.): Histamina si antihistaminice. În Enciclopedia Internaţională de Farmacologie şi Terapie, seel. 74. vol. I. Ne» York. Pergamon. 1973.
Sippy. BW: JAMA 250:2192. 1983.
Thompson. JH: Tulburări gastrointestinale - boala ulcerului peptic. În Rubin. AA (cd,). Căutaţi New Drags. Cercetare medicinală Sene* vol. 6. New York, Marcel Dekker, 1972, p. 115.
van der Goot, H„ şi Timmerman. H.: Liganzii selectivi ca instrumente pentru studiul receptorilor de histamină. Eur. J. Med. Chem. 35:5-20, 2000.

CHAPTER 22

Agenți analgezici

ROBERT E. WILLETTE

Lupta pentru ameliorarea durerii a început odată cu originea umanității. Scrierile antice, atât serioase, cât și fanteziste, s-au ocupat de remedii secrete, ritualuri religioase și alte metode de ameliorare a durerii. Încet, epoca modernă actuală a analgezicelor sintetice a evoluat. Un *analgezic* poate fi definit ca un medicament care provoacă insensibilitate la durere fără pierderea conștienței. (Termenul *analgetic corect din punct de vedere etimologic* poate fi folosit în locul *analgezicului incorect, dar popular,* dar acesta din urmă este folosit aproape universal.)

Tainter [1] a împărțit istoria medicamentelor analgezice în patru epoci majore, și anume:

1. Perioada de descoperire și utilizare a medicamentelor din plante naturale
1 Izolarea principiilor plantelor pure (cg. alcaloizi) din sursele naturale și identificarea lor cu acțiune analgezică
3. Dezvoltarea chimiei organice și a primelor analgezice sintetice
4. Dezvoltarea tehnicilor farmacologice moderne, care fac posibilă testarea sistematică a noilor analgezice

O nouă eră a apărut odată cu descoperirea receptorilor de opioide și a substanțelor chimice endogene care au activitate analgezică.

Izolarea morfinei din opiu de către ScrtUmcr. în 1803. iar descoperirea activității sale analgezice (a numit-o *morfină* după zeul grec al viselor. Morfeu) a inaugurat a doua epocă. Ea continuă și astăzi doar la scară mică. Wöhler a introdus cea de-a treia eră indirect cu sinteza sa de uree în 1828. El a arătat că sinteza chimică poate fi folosită pentru a produce și produce medicamente. În a treia epocă. primele analgezice sintetice folosite în medicină au fost sali cylates. găsit inițial în natură (salicilat de metil, salicină) și apoi sintetizat de chimiști. Alte medicamente sintetizate timpurii au fost acctanilid (1886). fcnacetină (1887). și aspirina (1899).

Aceste descoperiri timpurii au fost principalele contribuții în acest domeniu până când metodele moderne de testare farmacologică au inițiat cea de-a patra era. Efectele micilor modificări structurale ale moleculelor sintetice ar putea fi evaluate cu precizie prin mijloace farmacologice. Acest lucru a permis studiul sistematic al relației dintre structură și activitate în această epocă. Dezvoltarea acestor teste farmacologice pro redure. cuplată cu descoperirea fortuită a meperidinei de către Eisleb și Schaumann.' a făcut posibilă o perioadă de progrese rapide în dezvoltarea de analgezice puternice.

DURERE

utilizarea principală a medicamentelor acoperite în acest capitol este ameliorarea durerii dintr-o gamă largă de cauze și mecanisme. Durere

este cea mai frecventă plângere pentru care pacienții caută tratament . Din diverse motive însă, inclusiv politică și lipsa de pregătire și ignoranță, durerea nu este bine gestionată; mai puțin de jumătate dintre cei cu durere sunt tratați corespunzător. Acest lucru se datorează în primul rând fricii de dependență, care limitează adesea utilizarea adecvată a clasei de analgezice narcotice sau opioide și lipsei de pregătire a profesioniștilor din domeniul sănătății. Pentru a înțelege cum și când această clasă largă de medicamente este și ar trebui utilizată în gestionarea durerii necesită o scurtă trecere în revistă a durerii.

Durerea a fost clasificată în următoarele tipuri; fiziologic . inflamator și neuropatic. Prima este cea mai comună, de exemplu, atingerea unui obiect fierbinte sau tăierea. Durerea inflamatorie poate fi inițiată într-o mare varietate de moduri, cum ar fi infecții și leziuni tisulare. Tipul de poftă se datorează leziunilor sistemului nervos periferic sau central (SNC). În cadrul acestor clase de durere există diferite niveluri de durere sau categorii de durere. Acestea includ durere acută, cronică, cancer, artropatie (cg. artrită), viscerală, neuropatică și diabetică . O categorie separată este recunoscută pentru sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) datorită naturii sale diseminate. În mod clar, toate acestea necesită abordări diferite ale managementului durerii.

În următoarele secțiuni ale acestui capitol sunt descrise mai multe clase de medicamente pentru ameliorarea durerii. Cele trei clase majore de medicamente utilizate pentru a gestiona durerea sunt opioidele, agenții antiinflamatori nesteroidieni și acetaminofenul. O clasă nou în curs de dezvoltare, cunoscută sub numele de *adjuvanți analgezici,* nu este acoperită aici.

Dintre aceste clase de medicamente, grupul de medicamente important din punct de vedere istoric din clasa opioidelor a fost cel mai problematic pentru utilizarea în gestionarea corectă a durerii. Termenul *opiofobie* a fost inventat pentru a descrie reticența medicilor de a prescrie medicamente opioide în cantități adecvate sau pentru perioade suficient de lungi. Încă din anii 1970. National Institutes of Health au format un comitet, la cererea președintelui, pentru a investiga terapii pentru boli rare, dar accentul inițial a fost pe managementul durerii. Au existat presiuni politice pentru a se aproba utilizarea heroinei pentru durere, sub impresia greșită că este nevoie de un medicament mai puternic, după ce mai multe studii au arătat un management slab al durerii. Comitetul a constatat că problema a fost lipsa de pregătire a medicilor în gestionarea durerii și concepții greșite despre utilizarea opioidelor și dependența?

Din păcate, problema a continuat până la sfârșitul secolului al XX-lea și până în secolul al XXI-lea. În ultimii câțiva ani, marile grupuri medicale naționale, consiliile medicale de stat și grupurile farmaceutice au formulat linii directoare îndreptate spre îmbunătățirea terapiei durerii. Farmaciștii și alți profesioniști din domeniul sănătății trebuie să recunoască clar progresele în managementul durerii și avantajele și limitările

droguri frumoase. Pentru mai multe informații despre durere și gestionarea acesteia . consultați o serie de articole și programe de formare continuă a Asociației Farmaceutice Americane. [47]

Luarea în considerare a algezicelor naturale și sintetice este facilitată în mare măsură prin împărțirea acestora în două grupe: *(a)* morfină și compuși înrudiți și *Ib)* analgezice antipiretice și antiinflamatorii. De asemenea, numeroase medicamente care posedă activități farmacologice distinctive în alte domenii posedă și proprietăți analgezice și sunt utilizate ca adjuvanți analgezici. Proprietatea analgezică exercitată poate fi un efect direct sau poate fi indirect, dar este subsidiară unui alt efect mai pronunțat. Câteva exemple dintre acestea, care sunt discutate în altă parte în acest text, sunt sedative (de exemplu, barbiturice), relaxante musculare (de exemplu, mephcncsin. metocarbamol) și tranchilizante (de exemplu, meprobamat). Aceste medicamente nu sunt luate în considerare în acest capitol.

MORFINA ȘI COMPUȘI ÎNFERENȚI

Perspectivă istorică

Descoperirea morfinei la începutul secolului al XIX-lea și demonstrarea proprietăților sale analgezice puternice au condus direct la căutarea unor medicamente similare din surse vegetale. În tribut pentru potența și acțiunea remarcabilă a morfinei, aceasta și codeina au rămas singure ca analgezice remarcabile și indispensabile dintr-o sursă vegetală. Abia din 1938 s-au găsit compuși sintetici care rivalizează cu morfina în acțiunea sa, deși multe modificări sintetice anterioare făcute asupra morfinei în sine au dat agenți mai eficienți.

Modificările moleculei de morfină sunt luate în considerare la următoarele titluri:

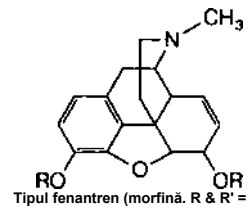
1. Schimbări timpurii ale morfinei înainte de munca lui Small, Eddy și colegii lor
2. Modificări ale morfinei inițiate în 1929 de Small. Eddy și colegii de muncă* sub auspiciile Comitetului pentru dependența de droguri al Consiliului Național de Cercetare și extinzându-se până în - prezent
3. Cercetări inițiate de Eisleb și Schaumann [2] în 1938, cu descoperirea lor a acțiunii analgezice puternice a meperidinei, un compus care se îndepărtează radical de molecula tipică de morfină 4. Cercetări realizate de Grewe. în 1946. conducând la sinteza cu succes a grupului morfinan de analgezice

MODIFICARI PRECOCE A MORFINEI

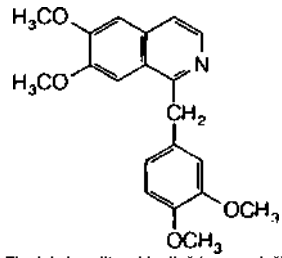
Morfina este obținută din opiu, care este latexul parțial uscat din capsulele necoapte incizate de *Papaver somniferum.* Opiul conține numeroși alcaloizi (cum ar fi meconatcs și sul sorts). dintre care morfina, codeina, noscapina (narcotina) și papaverina sunt cele mai importante din punct de vedere terapeutic. Baia . care are proprietăți convulsive, este un material de pornire important pentru multe alte medicamente. Alți alcaloizi de opiu, cum ar fi narceina, au fost testați medicinal, dar nu sunt de mare importanță. Acțiunea opiumului se datorează în principal conținutului său de morfină. Ca analgezic, opiul nu este la fel de eficient ca morfina din cauza absorbției mai lente, dar are o acțiune mai mare de constipație și. astfel, este mai potrivit pentru preparate antidiareice (de exemplu, paregoric). Opiul, ca component al pulberilor Dover și al amestecului maro, de asemenea

exercită o acțiune expectorantă valoroasă, cadranul este superior celui al morfinei.

Printre alcaloizii de opiu sunt recunoscute două tipuri de structuri de bază, tipul *fenantren* (morfină) și tipul *benzilisotpiinidină* (papaverină) (vezi structuri).



Tipul fenantren (morfină. R & R' = H)



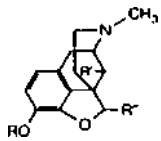
Tipul de benziltsochinolină (papaverină)

Acțiunile farmacologice ale celor două tipuri de alcaloizi sunt diferite. Grupul morfinei acționează în principal asupra SNC ca deprimant și stimulant; grupul de papaverină are un efect redus asupra sistemului nervos dar o acțiune niodică arrtispas marcată asupra mușchilor netezi. Din punct de vedere clinic, acțiunea depresivă a grupului morfinei este proprietatea cea mai utilă, rezultând o toleranță crescută la durere, o senzație de somnolență, o percepție mai scăzută a stimulilor externi și o senzație de bine (euforie). Depresia respiratorie, de origine centrală, este poate cea mai serioasă obiecție la acest tip de alcaloid, în afară de tendința sa de a provoca dependență. Acțiunea stimulatoare este bine ilustrată de convulsiile produse de anumiți membri ai acestui grup (ex. tebaina).

Înainte de 1929. derivatele morfinei care erau nebuni? a rezultat în principal din modificări simple ale moleculei, cum ar fi esterificarea - grupărilor hidroxil fenolice și/sau alcoolice, eterificarea grupării hidroxil fenolice și modificări minore similare. Rezultatul net a fost descoperirea unor compuși cu activitate mai mare decât morfina, dar și cu o toxicitate și un potențial de dependență mai mare. Nu s-au găsit compuși care să lipsească complet de dependența morfinei. (Termenul *de răspundere de dependență sau* termenul *de răspundere de dependență pK,* așa cum este folosit în acest zece, indică capacitatea unei substanțe de a induce toleranță și dependență fizică adevărată la dependență și/sau de a suprima acest sindrom de abstinență la morfină după retragerea morfina de la dependenți.)

Unii dintre compușii utilizați în mod obișnuit înainte de 1929 sunt enumerați în Tabelul 22-1 împreună cu unii introduși mai recent . Toate au scheletul comun de morfină. Printre compușii anteriori ai staniului se numără codeina, eterul metilic fenolic al morfinei, care a fost, de asemenea, obținut din opiu. A supraviețuit ca un bun analgezic și un bun deprimant al tusei, împreună

TABELUL 22-1 Derivați sintetici ai morfinei



Compus *Nume proprietar*	R	R'	R"	Utilizare principală
Morphine	H	H		
Codeine	CH_3	H	Same as above	Analgezic și pentru a deprima reflexul tusei
Eih/maphino *Dionin*	C_2H_5	H	Same as above	Oftalmologie
Diaceiyrmorphine (heroin)	CH_3CO	H	—AOC—CH_3	Analgezic H (interzis în NE)
Hidromorfono (dihidromorfl- nici unul) *Ditiudid*	H	H	O	
Hidrocodonă (dhidrocodcmono) *Otcodfd*	CH_3	H	La fel ca mai sus	Analgesic
Oximorfonă (dihidfohidroxi-H morfinonă)				
Oxicodonă	CH_3	(cod dihidroxi nu există)		Analgesic and to depress cough reflex
Dihidrocodeino *Paracodin*	CH_3			
		OH	Same as above	Analgesic
	H	La fel ca mai sus		Analgezic
Mülhyldiftydro H morfinonă *Metopon*		OH	Same as above	Analgesic and to depress cough reflex
				Depress cough reflex
Dflydromorphine	H			

cu eterul etilic corespunzător, care și-a găsit aplicația principală în oftalmologie. Derivatul diacetil al morfinei, heroina, este cunoscut de mult timp; a fost alungat de ani de zile din Statele Unite și este folosit mai puțin în alte țări. Este cel mai utilizat drog ilicit în rândul dependenților de narcotice. Printre compușii redusi se numără dihidromorfina și dihidrocodeina și a acestora

Congeneri C-6 oxidați, dihidromorfinonc (hidromorfonc) și dihidrocodeinonă (hidrocodonă). Derivații ultimilor doi compuși care posedă o grupare hidroxil în poziția 14 sunt dihidroximorfinona. sau oxynior- telefon. și dihidrohidroxicodeinonă. sau oxicodonă. Aceștia sunt principalii compuși care au fost pe piață sau au fost preparați înainte de studiile lui Small, Eddy și colegii de muncă. Până în prezent, nu s-a făcut niciun efort cu adevărat sistematic pentru a investiga relațiile structură-activitate din moleculă și doar grupurile periferice ușor de schimbat au fost modificate. Singura excepție este oximorfa. introdus în Statele Unite în 1959, dar menționat aici pentru că, evident, este strâns legat de oxicodonă.

MODIFICĂRI MORFINEI INIȚIATE DE CERCETAREA MICILOR ȘI A VOLUPOLILOR

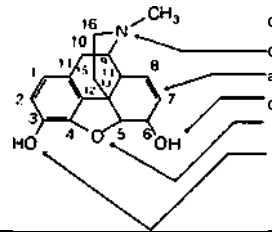
Scopul declarat al lui Small, Eddy, and coworkers* în 1929 a fost să abordeze problema morfinei din punctul de vedere că ar putea fi posibilă separarea chimică a proprietății de dependență a morfinei de celelalte atribute ale sale, mai salutare, sau dacă acest lucru nu ar fi posibil, ar putea fi posibil să se găsească alte molecule sintetice fără această proprietate nedorită. Mergând pe aceste ipoteze, acești lucrători au examinat mai întâi molecula de morfină în mod exhaustiv. Ca punct de plecare, morfina a oferit avantajele unei disponibilități rapide, potență dovedită și ușurință de modificare. În plus față de tendința de dependență, ei sperau că și alte obligații (de exemplu, depresie respiratorie, proprietăți emetice și tulburări ale tractului gastrointestinal și circulației) ar putea fi minimizate sau eliminate. Deoarece modificările timpurii ale morfinei (de exemplu, acetilarea sau alchilarea hidroxililor și cuaterizarea azotului) au cauzat variații ale potenței de dependență . ei au considerat că efectele fiziologice ale morfinei ar putea fi legate, cel puțin parțial, de grupurile periferice.

Nu se știa dacă acțiunile morfinei au fost în primul rând o funcție a grupurilor periferice sau a scheletului structural . Acest lucru nu a contat, totuși, deoarece modificarea grupurilor ar modifica activitatea în ambele cazuri. Aceste grupuri și efectele asupra activității prin modificarea lor sunt enumerate în Tabelul 22-2. Rezultatele acestor studii și ale studiilor anterioare [nu] au arătat întotdeauna efectele modificărilor simple asupra acțiunii analgezice a morfinei din punct de vedere cantitativ, dar indică direcția în care este probabil să meargă activitatea. Studiile sunt mult mai cuprinzătoare decât indică tabelul 22-2, iar concluziile depind de obicei de mai mult de o pereche de compuși. Din păcate, aceste studii asupra morfină nu au eliminat potențialul de dependență al acestor compuși. De fapt, studiile au sugerat că orice modificare care a crescut activitatea analgezică a cauzat o creștere concomitentă a răspunderii de dependență.

A doua fază a studiilor [11] s-a ocupat de încercarea de sinteză a unor substanțe cu acțiune centrală narcotică și, mai ales, analgezică. Molecula de morfină conține anumite tipuri bine definite de structuri chimice. Printre acestea se numără nucleul fenantren, nucleul dibenzofuran și. ca variantă a acestuia din urmă, carbazol. Aceste studii sintetice, deși extinse și interesante, nu au furnizat rezultate semnificative și nu sunt discutate în continuare în acest text.

Unul dintre cele mai utile rezultate ale investigațiilor a fost sinteza 5-melildihidromorfinonei (Tabelul 22-1), al cărei substituent metil a fost inițial atribuit poziției.

TABELUL 22-2 Câteva relații structurale în molecula de morfină


Grupuri periferice
Grup ternar de azot Legătură aliciclică nesaturată Grupa hidroxil
alcoolică Pod eter
Grupul hidroxil fenolic

Periferic Grupuri de morfină	Modificare (la morfină, dacă nu se indică altfel)	Efecte asupra activității analgezice (morfină sau alt compus, după cum este indicat = 100)
Hidroxil fenolic	—OH ——OCH-, (codeină)	15
	—OH -•— OCJH 5 (elhilmorfină)	10
	—OH — — OCHJCH, — N ^ ^ 0 (folcodină)	1
Hidroxil alcoolic	-OH - -OCH, (heterocodeină)	500
	— OH- —OC ? H 5	240
	— OH—— OCOCH 3	420
	—OH — =0 (morfmon)	37
	—OH —=0 (dihidromorfină în dihidromorfmonă)	600 (Dihidromorfm vs dihidfoniorf nici unul:
	—OH — =0 (dihidrocodeină la dihidrocodeinonă)	390 (Dihidrocodeină vs dihidrocodeinonă?
	—OH ——H (dihidromorfină în dihidrodezoximorfină-D)	1.000 (Dihidromorfm vs. dihidrodezoximorfină-D)
Podul de eter	=C —0—CH ----------> = C—OH HCH — (dihidrodezoximorfină-D la teirahidrodesoximorphine)	13 (Dthydtodesoxyrnotphine-D vs lelrahyorodeoximorfina)
Legătura nesaturată aliciclică	—CH=CH — — — CH ? CH 2 — (dilidromorfină)	120
	—CH=CH ---------i-CHjCH,- (codeină lo dihidtocodeină)	115 (Codeină vs dihidrocodeină)
Azot terțiar	N—CH :1 — N — H (normorfină)	5
	N -CH, -^N-CHJCH , -C6H5	1.400
	\-CHJ^NR	Inversarea activității (morfină aniagcw*. R “ propil, izobulil alil metalil
	\-CH 3 -/ CH, Cl — CH,	
	Deschiderea inelului de azot (morfimetina)	1 (acțiune curare puternică)
		Scădere marcată în acțiune

(Cootie

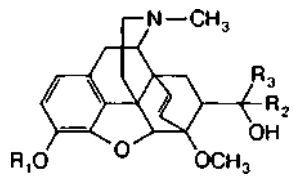
TABEL *22-2*— *Continuare*

Periferic Grupuri de Morfina	modificare (la morfină dacă nu se indică altfel)	Effects on Analgesic Activity (Morphine or Another Compound as Indicated = 100)
Substllulion nuclear de substituție	— NH_2 (cel mai probabil la poziția 2)	
	—Cl sau —Br (al poziția 1)	
	— OH (la poziția 14 în dihidromorfinonă)	
	— OH (poziția al 14 în dihidrocodeinonă)	
	-CH_3 (la poziția 6)	
	-CHj (la poziția 6 în dihidromorfină)	
	—CH_3 (la poziția 6 în dihidrodezoximorfină O)	Marked decrease in action 50
	=CH_2 (la poziția 6 în dihidrodezoximorfină-O)	250 (Dihydromorphinone va oxymorphone) 530 (Dihydrocodeinone vs oxycodone) 280 33 (Dihydromorphine vs 6methyldihydromorphine) 490 (Dihydrodesoxymorphine-D vs 6-methyldihydrodesoxymorphine) 600 (Dihydrodesoxymorphlne-D vs 6-melhylenedihydrodesoxymorphlne)

7. [10] Deși poseda probleme legate de dependență, era un analgezic foarte puternic, cu un minim dintre efectele secundare nedorite ale morfinei, cum ar fi acțiunea emetică și tocimea mentală . Mai târziu, activitatea analgezică ridicată demonstrată de congenerii morfin în care inelul aliciclic este fie redus, fie metilat (sau ambele) și hidroxilul alcoolic în poziția 6 este absent, a determinat sinteza compușilor înrudiți care posedă aceste caracteristici. Acestea includ 6-metildihidro-tnorfina și analogul său deshidratat 6-metil-[J6] -dcsoxi-morfină sau metildesorfină." ambele având potență mare. De asemenea, au fost de interes compușii morfinonă; 6-mctilniorfină: și 6-metil-7-hidroxi- și 6-metil-. 6-metilendihidrodcsoxymorfina [12,] „În activitatea analgezică la șoareci, ultimul compus a fost de 82 de ori mai puternic, miligram pentru miligram, decât indicele său terapeutic (TI») a fost de [14]

Relațiile structură-activitate ale derivaților 14-hidroximorfinei au fost revizuite. [8] și mai mulți compuși înrudiți au fost sintetizați. [15] Dintre aceștia, compușii dihidrodezoxi au avut cea mai mare activitate analgezică. De asemenea, esterii derivaților de 14-hidroxicodeină au arătat o activitate foarte mare. [16] De exemplu, la șobolani, 14-cinamiloxicodeinona a fost cu 177 de lime mai activă decât morfina.

În 1963. Bentley și Hardy [17] au raportat sinteza unei noi serii de analgezice puternice derivate din alcaloidul de opiu tebaină. La șobolani, cei mai activi membri ai seriei (1. R, = H. R ; = CHj. R, = izoamil; și I, R| = COCH;. R, = CH;. R; = nC;H $_7$) au fost de câteva mii de ori mai puternici decât morfina. [18] Acești compuși au prezentat diferențe marcate în activitatea izomerilor optici, precum și alte efecte structurale interesante. S-a postulat că structura moleculară mai rigidă le-ar putea permite să se potrivească mai bine cu suprafața receptorului. Au fost raportate studii structurale și farmacologice extinse . [19] Unii dintre compușii JV-cyclo-propilmetil sunt cei mai puternici antagoniști descoperiți până acum și au fost studiați foarte intens.



După cum este indicat în Tabelul 22-2. înlocuirea grupării JV-mctyl în morfină de către grupările alchil mai mari nu numai că scade activitatea analgezică, dar conferă moleculei proprietăți antagoniste morfinei (discutate mai jos). Spre deosebire de acest efect, derivatul JV-fenetil are o activitate analgezică de 14 ori mai mare decât a morfinei. Această îmbunătățire a activității de către grupările yv-aralchil are o aplicație largă, așa cum se arată mai jos.

Unii dintre antagoniștii morfinei, cum ar fi nalorfina, sunt, de asemenea, analgezice puternice. [20] Asemănarea dublei legături etilenice și a grupării ciclopropil a determinat sinteza derivaților JV-ciclopropilmetil ai morfinei și ai derivaților săi. [21] Acest substituent conferă de obicei o puternică activitate antagonistă a narcoticului, cu efecte variabile asupra potenței gesice anale. Derivatul dihidronormorfinonc are doar activitate analgezică moderată.

MODIFICĂRI LA MORFINĂ INIȚIATĂ DE CERCETĂRI LUI EISLEB ȘI SCHAUMANN

În 1938. Eisleb și Schaumann [2] au raportat descoperirea fortuită că un derivat simplu de piperidină, cunoscut acum sub numele de meperidină, poseda activitate analgezică. A fost preparat ca antispastic, proprietate pe care o poseda si. După cum este spusă povestea, în timpul testării farmacologice a meperidinei la șoareci, s-a observat că provoacă erecția particulară a cozii cunoscută sub numele de reacția Straub. Deoarece această reacție este caracteristică morfinei și derivaților săi, compusul a fost apoi testat pentru proprietăți analgezice și s-a dovedit a fi cu aproximativ o cincime mai activ ca morfina. Această descoperire a condus nu numai la descoperirea unui analgezic activ, dar mult mai important, a stimulat cercetarea. Starea cercetărilor asupra compușilor analgezici cu o activitate comparabilă cu cea a morfinei a fost la un reflux scăzut în 1938. Mulți au considerat că compușii puternici nu pot fi preparați, decât dacă aceștia sunt foarte strâns legați structural de morfina. Demonstrarea potenței mari într-un compus sintetic care a fost legat doar la distanță de morfină a stimulat totuși eforturile diferitelor grupuri de cercetare. [22 ~ 2:1]

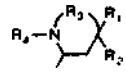
Primele eforturi, în mod natural, au fost făcute pe molecula de tip nicperidinc în încercarea de a-și spori activitatea în continuare. S-a descoperit că înlocuirea grupării 4-fcnil cu hidrogen , alchil, alte grupări arii, aralchil și heterociclice a redus activitatea analgezică. Amplasarea fenilului și a esterului

grupurile de la poziția 4 a l-metilpiperidinei au dat, de asemenea, activitate optimă. Câteva modificări ale acestei structuri fundamentale sunt enumerate în Tabelul 22-3.

Printre cele mai simple modificări demonstrate pentru creșterea activității este inserția unei grupări m-hidroxil pe inelul fenil. Este în aceeași poziție relativă ca și în morfină. Efectul este mai pronunțat asupra compusului ceto (Tabelul 22-3. A-4) decât asupra meperidinei (A-1). Ketobentidona este echivalentă cu morfinei în activitate și a fost cândva utilizată pe scară largă.

Mai semnificativ, Jensen et al. [24] a descoperit că înlocuiește-

TABELUL 22-3 Compuși înrudiți cu meperidină



(R 1 - H cu excepția trimeperidinei, unde este CH 3)

		Structura				Activitate analgezica
Iira	Ri	Ri	RJ	Ra	Nume (dacă există)	(Meperidina = 1)
A-1	-C 6 H 4 -OH	-COOC şi H &	—CH 2 CH 2 —	-CH s	Meperidină	La 0
A-2	V	-COOCJHJ	-CHJCH 2	- CAP 5	Bemidone	1.5
A-3	-C4H4	-COOCH(CH3) 2	—CH 2 CH 2 —	CAPITOLUL 3	Properidina	15
A-4	-Pot,	-CC ı H 1 O	—CH 2 CH 2 —	-CH.		05
A-5	/ OH	—C — C 2 HU II * & O	—CH 2 CH 2 —	-CH,	Ketobomidono	62
A-6	-C,H,	—O—C— C 2 H, II O	—CH 2 CH 2 —	-CH,		5
A-7	-C«H s	-O— C— C,H. II O	ÇH, —CH la CH —	-CH,	Alfaprodină Beieprodină	5 14
A-8	-C SAU H 4	—O—C— C 2 H 6 II O	CH> -CHjCH-	-CHJIR^CHJ)	Trimeperidină	75
A-9	- CAP 4	-COOC^:,	—CH 2 CH a —	-CH 2 CH 2 C 6 H 4	Feneridina	26
AtO		-COOC,H,	— CH ? CAP 2 —	-CH ? CH ? -^-NH 2	AniierWtno	35
A-11	-C ı H s	—COOC 2 H B	-CH ; .CH ? —	—(CH,),—NH— C,H S	Piminodină	55
Al2	-C„H S	„Q"Ç · ^2 H 5 O	—CH 2 CH 2 —	-CHJCHJCHCJHJ o—c— C 2 H. II o		1860
A-13	-C 6 H„	-COOC ? H 5	—CH 2 CH 2 — eu CN	-CHJCHJCIC,^),	Difenoxilat	Nici unul

(Continuare;

TABEL UL 2 *',2-3—Continuare*

Com* pound	Structura Ri	Ra	Ri	R<	- Nume (dacă există)	Activitate analgezica (Meperidina = 1)
A-14	— $C_{fi}H_4$pCl	-OH	—$CH_r CH_?$—	—CHXH ,$C(C_bH_s$h '1 ' CN(CH.,h II" O	Looetamidă	Nono
A-15	-C_eH_6	— $COOC_?H_b$	—$CH_2CH_yCH_3$—	—CHj	Procilidme	1
A-16	-C_BH.	-O-CCyH. II 0	—CH — 1 CHj	-CH,	etopiazină	03
A-17	— H	0 II —N— $CC_?H_b$	-CHjCH?-	-CH,CH $_?C_{fc}H_5$	fentanil	940
A 18	— COOCH,	0 II -N ~ CC2H4 1 $C_{,,}H_6$	—CH-XH— CH,	— CH^CH^C^H*	Lolontati.I (R 34 995)	8.400

carnea grupării carbctoxil în meperidină prin grupări aciloxil a dat o activitate mai bună analgezică, precum și spasmolitică. Esterul „inversat" al meperidinei, compusul propionoxi (A-6). a fost cea mai activă, fiind de 5 ori mai activă decât meperidina. Aceste constatări au fost validate și extinse de către Lee ct al. [3] * Într-un studiu amplu al modificărilor structurale ale meperidinei, Janssen și Eddy [2] ' au concluzionat că compușii propionoxi au fost întotdeauna mai activi, de obicei aproximativ de două ori, indiferent de grupa atașată la azot.

Lee [W] postulase că configurația derivatului propionoxi (A-6) seamănă mai mult cu cea a morfinului . cu lanțul de ester luând o poziție similară cu cea ocupată de C-6 și C-7 în morfină. Speculațiile sale s-au bazat pe modele spațiale și cu siguranță nu au reflectat conformația reală a meperidinei nerigide. El a ajuns la presupunerea corectă, totuși, că introducerea unei grupări metil în poziția 3 a inelului piperidinic în compusul propionoxi ar produce doi izomeri, unul cu activitate apropiată de cea a dezomorfinei și celălalt cu activitate mai mică. Unul dintre cei doi diastereoizomeri (A-7). betaprodina, are o activitate la șoareci de aproximativ 9 ori mai mare decât a morfinei și de 0,1 ori mai mare decât a A-6. Beckett et al." au stabilit că este forma ci.v (mctil/fenil). Forma *trans* , alfaprodina . este de două ori mai activă decât morfina. Rezoluția partenerilor de rasă arată că un enantiomer are activitatea predominantă . La om, totuși, diferențele mari în potența analgezică nu sunt atât de marcate ca și forma transetilică . este atribuit discriminării marginilor enantiotrope ale acestor molecule de către receptor. Acest lucru este și mai dramatic în izomerii 3-allyl și 3-propil, pentru care a *-trans* se formează mult mai puternic decât izomerii ft, indicând faptul că substituenții cu trei atomi de carbon nu sunt tolerați în orientarea axială a izomerului 3-et.

indicând în continuare că doi sau mai puțini atomi de carbon sunt mai acceptabili în interacțiunea medicament-receptor. [2,'']

Un mic substituent, cum ar fi ns metil, atașat la nitrogen părea a fi optim pentru activitatea analgezică. Se credea că acest lucru este adevărat nu numai pentru seria de compuși meperidină, ci și pentru toate celelalte tipuri. Acum este bine stabilit că înlocuirea grupării metil cu diferite grupări aralchil poate crește semnificativ activitatea.■ [Q] Câteva exemple din acest tip de compus din seria meperidinei sunt prezentate în Tabelul 22-3. Derivatul fenetil (A-9) este de aproximativ 3 ori mai activ decât meperidina (A-1). Congenerul p-amino, anileridina (A-10). este de aproximativ 4 ori mai activ. Piminodina, derivatul fenilaminopropil (Al I), are activitate de 55 de ori mai mare decât a meperidinei la șobolani și este de aproximativ 5 ori mai eficientă la om decât un analgezic? [1] Cei mai activi compuși de tip meperidină, până în prezent, sunt derivatul propionoxi (A-12). care este de aproape 2.000 de lime la fel de activ ca meperidina și analogul W-fenetil al betaprodinei, care este de peste 2.000 de ori mai activ ca morfina. [1] Difenoxilat (A-13). un hibrid structural de tipuri de meperidină și metadonă, nu are activitate analgezică, deși se pare că suprimă sindromul de abstinență la morfină la dependenții de morfină. [5,'''] Este destul de eficient ca spasmolitic intestinal și este utilizat pentru tratamentul diareei (Lomotil). Au fost studiati câțiva alți derivați ai acestuia." Analogul *p- cloro* înrudit , loperamida (A-14), se leagă de receptorii de opiacee din creier, dar nu penetrează bariera hemato-encefalică suficient pentru a produce analgezie.'' [1]

O altă modalitate de a modifica structura meperidinei cu rezultate favorabile a fost mărirea inelului piperidinic la inelul hexahidroazepinc (sau hexametilenaminc) cu șapte membri. Așa cum a fost adevărat în seria piperidinelor, compusul cel mai activ este cel care conține o grupare metil pe poziția 3 a inelului adiacent atomului de carbon cuaternar din derivatul propionoxi, adică. 1,3-dimclhil-4-fcnil-4-propionoxihexahidroazepinc, căruia i s-a dat numele *de prohep tazină* . În studiul realizat de Eddy și colegii de muncă, citat mai sus, proheptazina a fost unul dintre analgezicele mai active incluse și a avut una dintre cele mai mari obligații de dependență. Omologul inelului superior al meperidinei, ethohcptazinc. era pe piata. Deși inițial s-a considerat a fi inactiv' [9,'] este mai puțin activ decât codeina ca analgezic la oameni, dar este lipsit de riscul de dependență și are o incidență scăzută a efectelor secundare. [40] Nu mai este disponibil.

Contracția inelului piperidinic la inelul pirolidină cu cinci membri a avut, de asemenea, succes. Omologul inelului inferior al alfaprodinei, prodilidina (A-16), este un analgezic eficient: o doză de 100 mg este echivalentă cu 30

mg de co deină, dar din cauza riscului său potențial de abuz, nu a fost niciodată comercializată. [41]

O modificare mai neobișnuită a structurii meperidinei se găsește în fentanil (A-17). în care grupările fenil și acil sunt separate de inel printr-un azot. Este un analgezic puternic, de 50 de ori mai puternic decât morfina la om . cu efecte secundare minime. [42] Durata sa scurtă de acțiune îl face potrivit pentru utilizare în anestezie. [43] Este comercializat în acest scop în combinație cu un neuroleptic, dropcridol. Cis-(-)-3-metil! analog cu o grupare ester în poziția 4, cum ar fi meperidina (A-18). a fost de 8.400 de ori mai puternic decât morfina ca analgezic. În plus, are cea mai mare afinitate de legare la receptorii izolați de opiacee dintre toți compușii testați. [38] Fentanilul și analogii săi 3-metil și a-metil și-au găsit drum pe piața ilegală a drogurilor și sunt vânduți ca înlocuitori de heroină. Din cauza potenței lor extreme, au cauzat multe decese.

Când inelul de azot al morfinei este deschis, la fel ca în formarea mormitinelor, activitatea analgezică este practic anulată. Pe această bază, prezicerea dacă un compus ar avea sau nu activitate fără azotul dintr-un inel ar favoriza o lipsă de activitate sau, în cel mai bun caz, o activitate scăzută . Primul raport care indică faptul că aceasta a fost o presupunere falsă sa bazat pe munca inițială a lui Bockmuehl și Ehrhart. [44] în care au susținut că tipul de compus reprezentat de Bl în Tabic 22-4 poseda atât proprietăți analgezice, cât și spasmolitice. Laboratoarele Hoechst din Germania au urmat acest exemplu în timpul celui de-al Doilea Război Mondial prin prepararea cetonelor corespunzătoare acestor esteri. Unii dintre compușii pe care i-au preparat cu activitate ridicată sunt reprezentați prin formulele B-2 până la B-7. Compusul B-2 este binecunoscuta metadona. La tipurile de meperidină și bemidonă, introducerea unei grupări m-hidroxil în inelul fenil a determinat o activitate ușor sau semnificativ crescută, în timp ce aceeași operațiune cu compusul de tip metadonă a scăzut semnificativ acțiunea. Fenadoxona (B-8), analogul morfolinic al metadonei, a fost comercializată în Anglia . Analogul de piperidină, dipanonc, a fost odată în studiu în această țară, după rezultate de succes în Anglia.

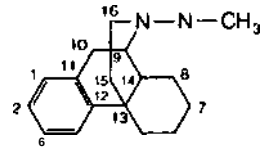
Metadona a fost adusă pentru prima dată în atenția farmaciștilor, chimiștilor și lucrătorilor aliați americani prin raportul Kleidcrer [45] și prin primele rapoarte ale lui Scott și Chen. [46,47] De atunci, s-a făcut multă muncă asupra acestui compus, izomerului său izometadona și compușilor înrudiți. Raportul lui Eddy. Touchberry și Lieberman [48] acoperă majoritatea punctelor referitoare la relațiile structură-activitate ale metadonei. Izomerul *levo* (B-3) al metadonei (B-2) și izomerul *levo* al izomctliadonc (B-4) sunt de două ori mai eficiente decât amestecurile lor racemice. De asemenea, toate derivatele structurale ale
metadona demonstrează o activitate mai mare decât derivații structurali corespunzători ai izometadonei. Cu alte cuvinte, superioritatea metadonei față de izometadone pare să se mențină, chiar și prin derivați. Dimpotrivă, seria de compuși cu metadona a fost întotdeauna mai toxică decât grupul cu izometadonă.

Permutări mai extinse, cum ar fi înlocuirea grupării propionil (R; în B-2) cu hidrogen, hidroxil sau acetoxil. activitate scăzută. Într-o serie de analogi amidici ai metha făcut. Janssen şi Jagencau [49 51] au sintetizat racemoramidă (B-l2). care este mai activ decât metadona. Izomerul (6) . dextromoramida (B-13), este izomerul activ și a fost comercializat. Câteva dintre celelalte modificări care au fost efectuate și efectul lor asupra activității analgezice în raport cu metadona sunt descrise în Tabelul 22-4. care include majoritatea congenerilor de metadonă care ar fi sau au fost pe piață. O mare abatere a structurii de la aceste exemple va duce la grade diferite de pierdere a activității.

O atenție deosebită trebuie acordată celor două grupări fenil din metadonă și acțiunii puternic scăzute care rezultă din îndepărtarea uneia dintre ele. Se crede că al doilea reziduu de fenil ajută la blocarea grupului —COCsHs a metadonei într-o poziție de a simula inelul aliciclic al morfinei, chiar dacă gruparea propionil nu este deosebit de rigidă. În acest sens, totuși, compusul cu o grupare propionoxi în locul grupării propionil (Run B-2) nu are o acțiune analgezică semnificativă.* [3] În contrast direct cu aceasta este (6)-propoxifen (B-14), care este un derivat propionoxi cu una dintre grupările fenil înlocuită cu o grupare benzil. În plus, este un analog al izometadonei (B 4), ceea ce o face o excepție de la regulă. Acest compus are activitate analgezică mai scăzută decât codeina, are puține efecte secundare și are o răspundere limitată de dependență. [52] Înlocuirea grupării dimetilamino în (6)-propoxifcnc cu gruparea apirolidil dă un compus care este aproape la trei ori la fel de activ ca metadona și posedă proprietăți asemănătoare morfinei . Izomerul *levo* al alfacetilmetadolului (B-9), cunoscut sub numele de LAAM, a fost comercializat ca un substitut cu acțiune prelungită pentru metadona în tratamentul dependenților. [53]

MODIFICĂRI MORFINEI INIȚIE DE GREWE

Grewe, în 1946, a abordat problema analgezicelor sintetice dintr-o altă direcție când a sintetizat compusul raciclic tet pe care Erst l-a numit morfan și apoi l-a revizuit în /V-metilmorfinan. Relația acestui compus cu morfina este evidentă.



N-metilmoifinan

Af-Methylmorphinan diferă de nucleul morfinei prin lipsa punții eterice dintre C-4 și C-5. Acest compus posedă un grad ridicat de activitate analgezică, ceea ce sugerează că puntea eterica nu este esențială. Derivatul 3-hidrovy al Af-metilmorfinanului (raccmorphan) a fost pe piață și a avut o intensitate și o durată de acțiune care o depășesc pe cea a morfinei. Racemorfanul original a fost în-

TABELUL 22-4 Compuşi legaţi de metadonă

R,. Ro

R? R<

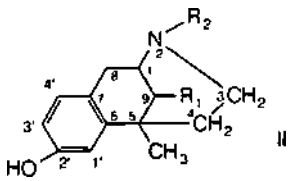
Com* pound	Structura Izomer, (Metadona = 1)	Activitate R t	Ro ---------- Rj	R<	Nume	Sare	Analgezic
B-1	-CtHs - C0H5 . COO -		Alchil - CH ? CH a N(CH s) 2		—		0 17
B-2	-C S H S - C 6 H 5	- C - C 2 H 5	- CH 2 CHN (CH 3) 2	Metadonă	(±)-HCl		1,0
		0	CAP 3				
B-3 aa	La fel ca în B-2			Levanone	(-)-Bitartrat		19
	—C6Hb —C6Hq —C — C2H5 _ CHCH2N (CH3) 2 Izometadonă (			±	) -HCl		0,65
		J	CH 3				
B-5	—C n H 5 — C 6 H 5 — C— C 2 H 5		— CH 2 CH 2 N(CH 3) 2	Normetadonă	HCl		0 44
		0					
	—C6H5 —C6H6 —C _ C2Hs —CH2CHN ^^	H	> Dipanonă (AH 3	±)	-HCl		0,80
B-6							
	—C 6 H b —C U H S —C—C 2 H 5		—CH 2 CH 2 N^)	Hexalgon	HBl		0,50
B-7							
8-8	—C 6 H 5 —C S H 5 —C— C 2 H 5		—CH 2 CHN '3	Fenadoxonă	(±)-HCl		14
		O	CAP 3				
B-9	—C 6 H 5 —C o H 5 —CHC 2 H S	O—CCH 3	—CH 2 CHN(CH 3)J	Alfacetilmetadol a.(±)-HCl			13
		0	CH 3				
B-10	La fel ca în B-9			Betacetilmetadol (l.(il-HCl			23
B-tt	-C,H S —C S H 5 — COOC 2 H 6		— CH 2 CH 2 N 0	Dioxafetil buti- HCl			0,25
B-12	—C 6 H 5 — C 0 H S -CN^j		-CHCH 2 NQO	Racemoramidă	(+)-bază		3 6
3-13	SamasinB-12			Dexlromoramidă (+)-bază			13
8-14	— C6H0 - CH2CtHsO — jf — C2H6 — CHCH2N		(CH3) 2 Propoxifen	(	+) -	HCl	0,21
		0	CAP 3				

ne-a tradus bromhidratul si a fost *(dl).* sau racemice. dextrometorfan). Eteri şi derivaţii acilaţi sub formă obţinută prin sinteză. Dându-şi seama că forma levorola-3-hidroxil prezintă, de asemenea, o activitate considerabilă. Forma lory a raccmorfanului a fost arcul izomeri por- 2- şi 4-hidroxil activi analgezic. nu pe neaşteptate, fără leul racematului, producătorul a rezolvat valoarea formei *(dl)* ca analgezice. De asemenea, derivatului W-etil lipseşte şi a comercializat forma *levo* ca sare tartrat (levorfanol). activitate şi compusul alil W, levalorfan. este un puternic *Forma dextro* şi-a *găsit utilizare ca* suprimator al tusei *(* antagonist al morfinei sec.

Eddy cl al. [w] a raportat o serie extinsă de derivaţi Maral kilmorfinan . Efectul substituţiei W-aralchil a fost mai dramatic în această serie decât a fost pentru morfină sau meperidină. Analogii Mphenctyl şi *Np-* aminofenctyl ai levorfanolului sunt cu aproximativ 3, respectiv 18 lime mai activi decât compusul de bază în activitatea analgezică la şoareci. Cel mai puternic membru al seriei a fost analogul W-^-furilelhil, care a fost de aproape 30 de ori mai activ decât levorfanolul sau de 160 de ori mai activ ca morfina. Analogul W-acetophcnone, levofenacilmorfan . w;este o dată sub investigaţie clinică. La şoareci, este de aproximativ 30 de ori mai activă decât morfina, iar la om o doză de 2 mg este echivalentă cu 10 mg de morfină în răspunsul său analgezic/ [5] Are o dependenţă fizică mult mai mică decât morfina.

Derivatul mciclopropilmctil al 3-hidroximorfinanului (ciclorfan) a fost raportat a fi un antagonist puternic al morfinei, capabil să precipite simptomele de sevraj la morfină la maimuţele dependente, indicând faptul că este neaddictiv . [21] Studiile clinice au indicat că este de aproximativ 20 de ori mai puternic decât morfina ca analgezic, dar are unele reacţii adverse nedorite, în primul rând halucinatorii. Derivatul *N-* ciclobutil, butorfanolul, posedă totuşi proprietăţi mixte de antagonist anterior şi a fost comercializat ca un analgezic puternic.

Deoarece îndepărtarea punţii eterice şi a tuturor grupărilor periferice din inelul aliciclic din morfină nu a distrus acţiunea sa analgezică. May et al.[”'] a sintetizat o serie de compuşi în care inelul aliciclic a fost înlocuit cu una sau două grupări metil. Acestea sunt cunoscute sub denumirea de *derivaţi benzomorfani* sau, mai corect, *benzazocine.* Pot fi reprezentaţi prin următoarea formulă:

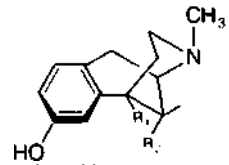


II

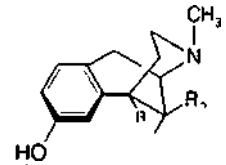
Compusul trimetil (II. R, = R, = CH,) este de aproximativ 3 ori mai puternic decât dimetilul (II. R, - H. R2 = CH,). Derivaţii W-phcnethyl au o activitate analgezică de aproape 20 de ori mai mare decât a compuşilor W-mctyl corespunzători . Din nou, cu atât mai puternic a fost cel care conţine mchilii bicicli (II. R, = CH,. R, = CHJCH2C6H ,) . Deraccmizarea a dovedit că izomerul *levo* al acestui compus este mai activ, fiind de aproximativ 20 de ori mai puternic decât morfina la şoareci. Forma (±), fenazocină, a fost pe piaţă, dar a fost eliminată în favoarea pentazocinei.

Mai ct al. [57] a demonstrat o diferenţă extrem de semnificativă între cei doi izomeri ^-metil benzomorfani în care alchilul în poziţia 5 este n-prapil (R,) şi alchil în poziţia 9 este metil IR , l. Aceştia au fost denumiţi izomerul *a* şi *P* şi au grupările orientate aşa cum este indicat. Izomerul cu alchil *cis* la fenil posedă activitate analgezică (la şoareci) egală cu cea a morfinului, dar are o capacitate mică sau deloc de a suprima simptomele de sevraj la maimuţele dependente. Pe de altă parte, izomerul *de trăsături* are una dintre cele mai mari potenţe analgezice dintre benzomorfani, dar este destul de capabil să suprime morfina.

simptome de sevraj. Alte diferenţe de proprietăţi se găsesc între enantiomerii izomerului civ. Izomerul (+) are activitate analgezică slabă, dar o capacitate mare de dependenţă fizică. Izomerul (-) este un analgezic mai puternic, fără capacitate de dependenţă şi posedă activitate antagonistă. [5"] Acelaşi lucru este valabil şi pentru derivaţii 5,9-dietil şi 9-elil-5-fenil. Izomerul (-) rra/»-5,9-dietil este similar, cu excepţia faptului că nu are proprietăţi antagoniste. Acest lucru demonstrează că este posibil să se divorţeze de activitatea analgezică comparabilă cu cea a morfinei de la dependenţă. Proprietăţile agoniste de mare interes au demonstrat că compuşii agonistici au potenţial de dependenţă. Cel mai puternic dintre aceştia este benzomorfanul cu o grupare «-metil şi ^-3-oxohptil în poziţia 9. Izomerul (-) prezintă o activitate antagonistă mai mare decât naloxona şi este încă de 3 ori mai puternic decât morfina ca analgezic [51'] .



n izomei (*ca) izomer*



II (*trans)*

A fost raportată o serie extinsă de analgezice de tip antagonist la benzomorfani.“ [1] Dintre acestea, pentazocina (II. R, = CH,. R, = CH,CH = ClCHjlilandcyclaztxii« (II. R, = CH;,R ; = CH,-ciclopropil) au fost [cele] mai interesante. Pentazocina are aproximativ jumătate din activitatea analgezică a morfinei, cu o incidenţă mai mică a efectelor secundare . [62] În prezent este disponibil sub formă parenterală şi sub formă [de] tablete .

După cum sa menţionat mai sus, înlocuirea grupării Mmetil în morfină cu grupări alchil mai mari a scăzut activitatea analgezică. În plus, aceşti compuşi au contracarat efectul morfinei şi altor analgezice asemănătoare morfinei şi un: astfel cunoscuţi ca *antagonişti narcotici.* Inversarea activităţii creşte de la etil la propil la alil, ciclopropil metil fiind de obicei maximă. Această proprietate a fost valabilă nu numai pentru morfină, ci şi pentru alte analgezice. AAAallylnor-morfina (nalorfina) a fost prima dintre acestea, dar bcc» de efecte secundare a fost scoasă de pe piaţă. Levallorphan. analogul alil corespunzător al levorfanolului, naloxona IV alilnoroximorfonă) şi naltrexona (W-ciclopropil-nor-oximorfonă) sunt cei trei antagonişti narcotici aflaţi acum pe piaţă. Naloxona şi naltrexona par a fi antagoniste puri, fără efecte asemănătoare morfinei sau nalorfinei. De asemenea, blochează efectele altor antagonişti. Aceste medicamente sunt utilizate pentru a preveni, diminua sau elimina multe dintre acţiunile sau efectele secundare întâlnite cu analgezicele narcotice. Unele dintre acestea sunt depresia respiratorie şi circulatorie, euforia, greaţa, somnolenţa, analgezia şi hiperglicemia. Ei au crezut că acţionează concurând cu molecula analgezică pentru ataşarea la ea. sau un situs receptor strâns înrudit. D< observaţia că unii antagonişti ai narcoticilor care nu au -răspunderea pentru dependenţă sunt, de asemenea, analgezice puternice, a stimulat considerabil

interes pentru ele. [2] „Compușii A/-ciclopropilmetil menționați sunt cei mai potenți antagoniști, dar par să producă efecte psihotomimetice și ar putea să nu fie utili ca gestice anale. Unul dintre aceștia, buprenorfina, a arătat totuși un profil de studiu interesant [9i] a fost introdus în Europa și în Statele Unite ca un analgezic puternic . Tratamentul cu opiacee IOBOT) ·

Au fost depuse și alte eforturi pentru a dezvolta antagoniști de narcotice care pot fi utilizați pentru a trata dependența de narcotice. [66] Administrarea continuă a unui antagonist va bloca efectele euforice ale heroinei, ajutând astfel reabilitarea unui dependent. Derivatul ciclopropilmetil al naloxonei, naltrexona, a fost comercializat în acest scop. Doza orală de 100 până la ISO mg de 3 ori pe săptămână este suficientă pentru a bloca mai multe doze uzuale de heroină. [67] Preparatele cu acțiune prelungită »au fost odată și ele în studiu. [6] ”

Multe cercetări, altele decât cele descrise mai sus, au fost obținute prin disecția sistematică a morfinei pentru a da câteva fragmente interesante. Aceste abordări nu au produs încă analgezice importante și, prin urmare, nu sunt discutate în acest capitol. Cititorul interesat poate găsi o cheie a acestei literaturi, totuși, în recenziile excelente ale lui Eddy. [9] Bergel și Morrison. [2] ' și Lee?”

Relații structură-activitate

Au fost publicate mai multe recenzii privind relația dintre structura chimică și acțiunea analgezică. [9 ' 35 ' 69 ' 77] Aici sunt luate în considerare doar concluziile majore, iar cititorul este îndemnat să consulte aceste recenzii pentru o discuție mai completă a subiectului.

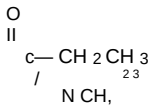
din vremea Small et al. și-au început studiile asupra nucleului morfinei până în prezent, s-a făcut multă lumină asupra caracteristicilor structurale legate de acțiunea analgezică a morfinei-life. Într-un studiu foarte amănunțit făcut pentru Comisia Națiunilor Unite pentru Narcotice în 1955. Braenden dal. [7] " a constatat că trăsăturile posedate de toate analgezicele cunoscute asemănătoare mor phinei erau următoarele:

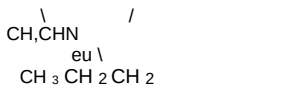
lA azot terțiar, grupul de pe azot fiind relativ mic
1 Un atom de carbon central, din care niciuna dintre valențe nu este legată de hidrogen
lA grupare fenil sau o grupare izosterică cu fenil, care este conectată la atomul de carbon central
i Un lanț cu doi atomi de carbon care separă atomul de carbon central de azot pentru o activitate maximă

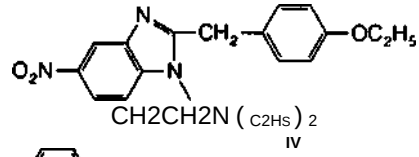
Discuția de mai sus arată că există câteva excepții de la aceste generalizări în structurile compușilor care au fost sintetizați în ultimii câțiva ani. Eddy [35] a discutat despre excepțiile mai semnificative. Față de prima trăsătură menționată, studii ample ale acțiunii normorfinei au arătat că aceasta posedă o activitate analgezică care se apropie de cea a morfinei. La om, este cu aproximativ o pătrime mai activă decât morfina atunci când este administrată intra-muscular. dar a fost ușor superioară morfinei atunci când a fost administrată inlracisternal. Pe baza efectului de ultimă men- lioncd. Beckett și colab. [7] ” a postulat că N-dealchilarea »ca o etapă în mecanismul acțiunii analgezice

fost chestionat. [79] Studii suplimentare indică faptul că dealchilizarea are loc în creier. deși rolul său exact nu este clar. [80] Este clar, din derivații A/-aralchil discutați mai sus, că o grupare mică nu este necesară.

Mai multe excepții de la a doua caracteristică au fost sintetizate . În aceste serii, atomul de carbon central a fost înlocuit cu un azot terțiar. Sunt legate de metadona și au următoarele structuri:







CH2CH2N (C2Hs) 2

IV

Diapromida (lll) și anilidele înrudite au potențe care sunt comparabile cu cele ale morfinei:" au dovedit totuși riscul de dependență și nu au apărut pe piață. Derivatul ciclic strâns înrudit fentanil (Tabelul 22-3. A-17) este utilizat în chirurgie. Benzimidazolii, cum ar fi etonitazele, prezintă totuși o adiție foarte puternică (umiditate IV). întâlnit.” [2] "' [3]

Posibil o excepție de la caracteristica 3. și singura care a fost întâlnită, fie analogul ciclohcxyl al lui A-6 (Tabelul 22-3). care are activitate semnificativă. Eddy [35] menționează două posibile excepții pentru a prezenta 4 în plus Io fentanil.

Numeroasele studii asupra moleculelor de diferite tipuri care au - activitate analgezică au arătat că activitatea a fost asociată nu numai cu anumite caracteristici structurale, ci și cu dimensiunea și forma moleculei. Ipoteza lui Beckett și Casy [84] a dominat gândirea de câțiva ani în domeniul specificității stereochimice a acestor molecule. Ei au remarcat inițial că enantiomerii mai activi ai analgezicelor de tip metan și tiamhutenă au fost legați configurațional de (A)-alanina. Acest lucru le-a sugerat că o potrivire ste reoselectivă a receptorului ar putea fi implicată în activitatea analgezică. Pentru a descrie dimensiunile unui receptor analgezic, ei au selectat morfina (din cauza semirigidității sale și a activității sale ridicate) pentru a le oferi informații despre un receptor complementar. Caracteristicile considerate a fi esențiale pentru potrivirea corectă a receptorului au fost

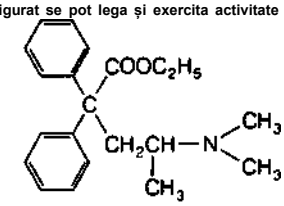
1. Un centru de bază capabil să se asocieze cu situsul anionic uo de pe suprafața receptorului
2. O structură aromatică plată, coplanară cu centrul de bază, care permite lui van der Waals legarea de o suprafață plană de pe locul receptorului pentru a întări legătura ionică
3. O porțiune de hidrocarbură proeminentă poziționată corespunzător care formează un model geometric tridimensional cu centrul de bază și structura aromatică plată

Aceste caracteristici au fost selectate, printre alte motive, pentru că sunt prezente în V-mctylmorfinan, care poate fi privit ca o morfină „decupată" (adică morfină fără grupurile periferice caracteristice | cu excepția centrului de bază). Deoarece V-mctylmorfinanul poseda activitate substanțială de tip morfină, aceste trei trăsături au fost considerate cele fundamentale care determină activitatea, iar grupele periferice ale morfinei au fost considerate că modulează în mod esențial activitatea.

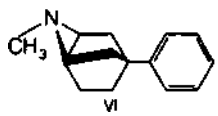
În acord cu postulatele de mai sus. Beckett și Casy [84] au propus un situs receptor complementar (Fig. 22-1) și au sugerat modalități [85] - [86] în care moleculele active cunoscute ar putea fi adaptate la acesta. După postulatele lor inițiale, (-)-morfina naturală s-a dovedit a fi un aliat de configurație înrudit cu metadona și tiambutenă, care au dat greutate ipotezei. Fundamental pentru propunerea lor a fost că un astfel de receptor era în esență inflexibil și că există o situație de blocare și kcy-typc. Ulterior, nenaturala (+)-morfina a fost sintetizată și sa dovedit a fi inactivă. [87]

Deși ipoteza de mai sus a părut să înțeleagă destul de bine faptele și a fost o ipoteză utilă timp de câțiva ani, acum se pare că există anumite anomalii care nu pot fi adaptate de ea. De exemplu, enantiomerul mai activ al rr-metadolului nu este înrudit configurațional cu *(R)* -alanină. în contrast cu seriile metadonă și tiambutenă. Acest lucru este valabil și pentru analogul earbetoxi al metha done (V) și pentru diampromidă (III) și analogii săi. Un alt factor care a fost implicit în considerarea unei potriviri adecvate a receptorului pentru molecula de morfină și congenerii săi a fost acela că inelul fenil de la poziția 4 a fragmentului de piperidină ar trebui să fie în orientarea axială pentru activitate maximă. Faptul că structura VI are doar o grupare fenil ecuatorială, dar posedă o activitate egală cu cea a morfinei, ar părea să pună la îndoială necesitatea orientării axiale ca cerință de adaptare a receptorului.

Având în vedere dificultatea de a accepta ipoteza lui Beckett și Casy ca o imagine completă a interacțiunii analgezic-receptor . Portoghese*'"" a oferit o ipoteză alternativă . Această ipoteză se bazează, parțial, pe capacitatea stabilită a enzimelor și a altor tipuri de macromolecule de a suferi modificări conformaționale [91] - [92] în urma interacțiunii cu molecule mici (substraturi sau medicamente). Faptul că analgezicele neînrudite din punct de vedere configurat se pot lega și exercita activitate este interpretat în



V



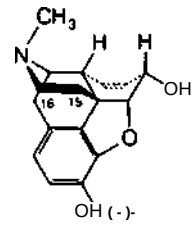
VI

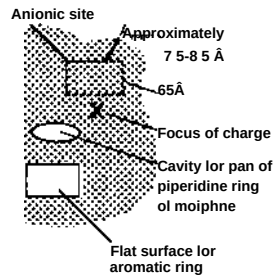
sensul că mai mult de un mod de legare poate fi posibil la același receptor. Astfel de moduri diferite de legare se pot datora diferențelor în interacțiunile poziționale sau conformaționale cu receptorul. Modul în care

Figura 22-1 ■ Diagrama suprafeței locului receptor al analgezicei cu suprafața inferioară corespunzătoare a moleculei medicamentului . Caracteristicile tridimensionale ale moleculei sunt prezentate prin legăturile: —, - - - și —, care reprezintă în fața, în spatele și, respectiv, în planul hârtiei. (Din Gour ley. DRH: Prog Drug Res. 7:36. 1964.]

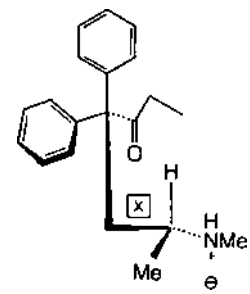
ipoteza poate fi aplicată anomaliei metadolului este ilustrată în Figura 22-2.

După ce s-au luat în considerare modificările activității în diferite tipuri

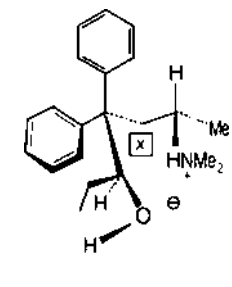




structurale (de exemplu metadone, meperidine, prodine) în legătură cu identitatea N-substitucntului. Portoghese a remarcat că în anumite serii, atunci când s-au făcut modificări identice în N-substituenții, a existat paralelism în direcția activității, în timp ce în altele pare să existe nonparalelism. El a interpretat paralelismul și nonparalelismul. respectiv, ca fiind datorate unor moduri de legare similare și diferite. Privit de această ipoteză, deși moleculele analgezice trebuie încă legate într-un mod destul de precis, conceptul de legare este liberalizat, prin aceea că un răspuns poate fi obținut de două molecule diferite care se leagă stereoselectiv în două moduri precise diferite la același receptor. O reprezentare schematică a unor astfel de moduri de legare posibile diferite este prezentată în Figura 22-3. Această reprezentare va ajuta la vizualizarea semnificației modurilor de legare *similare* și *diferite* . Dacă doi analgesiofori diferiți (molecula analgezică



V (6»)



(6S)

Figure 22-2 ■ Illustration of how different polar groups n analgesic molecules may cause inversion in the configurations selectivity of an analgesic receptor. A hydrogen-bondna moiety, denoted by X and *Y*, represents a site that is capabt of being hydrogen bonded.

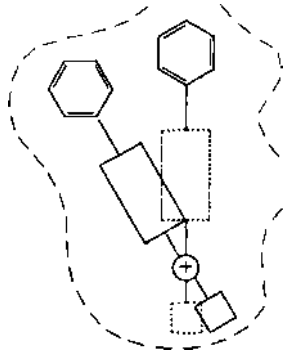


figura 22-3 ■ Ilustrare schematică a două moduri moleculare diferite de legare la un receptor. ®. azot protonat. □, un N-substituent Siturile anionice se află direct sub azotul pronat.

minus N-substitucnt. adică acea porţiune a moleculei care dă răspunsul analgezic caracteristic) purtând N-substituenţi identici sunt poziţionate pe suprafaţa receptorului astfel încât N-substituentul ocupă în esenţă aceeaşi poziţie, se poate anticipa un răspuns farmacologic similar. Astfel, pe măsură ce se trece de la un N-substituenl la altul, răspunsul ar trebui, de asemenea, să se schimbe, rezultând paralelismul efectului. Pe de altă parte, dacă doi analgcsiofori diferiţi sunt legaţi de receptor astfel încât N-substituenţii nu sunt aranjaţi identic, se pot anticipa răspunsuri non-idcnlice la schimbarea N-substitucnt (ic, un răspuns neparalcl). Afirmaţiile anterioare, precum şi diagrama, nu implică faptul că analgezioforcul va fi în mod necesar să se găsească în aceeaşi poziţie în cadrul unei serii. Ei sugerează, totuşi, că în serile cu activităţi paralele , perechile comparate vor fi legate identic pentru a produce efectul paralel. Interesant, atunci când modurile de legare sunt similare. Portoghese a reuşit să demonstreze existenţa unei relaţii liniare frcc-cnergie. Există, de asemenea, posibilitatea ca mai mult de un receptor să fie implicat.

Dovezi considerabile demonstrează acum că există mai mulţi receptori. Martin le-a caracterizat şi denumit prin răspunsuri la moleculele sondei: receptori *n (mu) pentru* efectele specifice morfina. *8* (delta) pentru ciclazocină. şi K (kappa) pentru kclociclazocină.*' [3] O denumire diferită pentru aceşti receptori, pe baza criteriilor farmacologice, este OP3. 0P1. şi OP2. respectiv. Diverse combinaţii ale acestora în diferite ţesuturi ar putea fi responsabile pentru efectele variate observate. [1, 4 - 95]

Această descoperire a stimulat multe cercetări în căutarea unor medicamente care au selectivitate pentru receptori unici. Opiaceele naturale şi opioidele sintetice înrudite au activitate predominant agonistă a receptorilor *fi* , morfina şi analogii minori prezentând o selectivitate de 10 până la 20 de ori mai mare faţă de ceilalţi receptori. Alte analgezice au prezentat proporţii şi mai mari. Antagoniştii prezintă o selectivitate mai scăzută. Medicamentele cu afinitate mare pentru receptorul K au activitate analgezică ridicată, abordează multe dintre efectele secundare opioide, dar nu au fost utile din cauza efectelor disforice şi halucinogene. Acolo arc

de asemenea, nu există medicamente utile dezvoltate până în prezent, care să fie selective pentru *8* receptori.

O altă dezvoltare extrem de importantă în corelaţiile structură-activitate este dezvoltarea de analgezice foarte active din derivaţii de tip N-alil, despre care odată se credea că sunt doar antagonişti ai morfinei şi lipsiţi de proprietăţi analgezice. Serendipity a jucat un rol major în această descoperire: Lasagna şi Beecher. În încercarea de a găsi un raport „ideal" de antagonist (A/-allylnormorphinc. nalorfină) la gesic anal (morfină), pentru a menţine efectele dezirabile ale morfinului, minimizând [în] acelaşi [timp] pe cele nedorite, a descoperit că nalorfina era. miligram pentru miligram, un analgezic la fel de puternic ca morfina. Din păcate, nalorfina are proprietăţi de personalizare şi psihotomimetice care împiedică utilizarea sa clinic ca analgezic. Descoperirea a condus. cu toate acestea, la dezvoltarea derivaţilor înrudiţi, cum ar fi pentazocina şi ciclazocina. Pentazocina a obţinut un oarecare succes în furnizarea unui analgezic cu potenţial scăzut de dependenţă, deşi nu este complet lipsită de unele dintre celelalte efecte secundare ale morfinei. Modelul de activitate în aceşti şi alţi derivaţi de *N*-alil şi N-ciclopropilmetil indică faptul că cei mai mulţi antagonişti puternici posedă activitate psihotomimetică, în timp ce antagoniştii slabi nu o au. Din acest ultim grup se află analgezicele utile, cum ar fi pentazocina, butorfa nol. şi nalbufină, au fost găsite. Ultimele două posedă grupări W-ciciobutilmetil.

Ce caracteristici structurale sunt asociate cu activitatea de tip antagonist este incert. Substituentul W-alil şi dimtililil nu conferă întotdeauna proprietăţi antagoniste. Acest lucru este valabil în seria meperidină şi tcvinol. Demonstrarea proprietăţilor asemănătoare antagonistelor de către izomerii specifici ai W-metil benzomorfanilor a ridicat şi mai multe speculaţii. Mecanismele exacte prin care morfina şi antagoniştii narcotici acţionează nu sunt clare şi multe cercetări se desfăşoară în prezent. Recenziile publicate şi simpozioanele pot fi consultate pentru discuţii suplimentare despre aceste subiecte. [6 *'- 97-99]

O altă problemă este, de asemenea, demonstrată în testarea activităţii analgezice. Activitatea analgezică a antagoniştilor nu a fost evidentă din testele pe animale: a fost observată numai la oameni. Screening-ul la animale poate fi utilizat pentru a evalua acţiunea antagonistă, care indică indirect posibile proprietăţi analgezice la om. [1110]

În domeniul agenţilor analgezici, s-a obişnuit să atribuie diferenţele în activităţile lor diferenţelor legate structural în interacţiunile cu receptorii. Această practică mai degrabă universală continuă în ciuda avertizărilor timpurii şi a constatărilor recente. Acum pare clar că o mare parte din diferenţa dintre potenţele analgezice relative poate fi explicată pe baza proprietăţilor farmacocinetice sau de distribuţie. [98] De exemplu, a fost găsită o corelaţie certă între coeficienţii de partiţie şi datele analgezice intravenoase pentru 17 agenţi cu structuri foarte diferite. [101] Metodele obişnuite de testare nu ajută la distingerea care caracteristici structurale sunt legate de receptori şi care de fenomenele de distribuţie. Studiile îndreptate spre distincţie au folosit măsurarea nivelurilor reale ale creierului şi plasmei [102 - 103] sau injectarea directă în zona ventriculară. [101] măsurarea potenţialelor de ionizare şi a coeficienţilor de partiţie. [104] şi aplicarea teoriilor orbitalelor moleculare şi a mecanicii cuantice. [99 - 1,15 1,17] Acestea oferă o perspectivă valoroasă în proiectarea agenţilor noi şi mai de succes.

Toate lucrările de mai sus au sugerat cu tărie existenţa

gard de locuri de legare specifice sau *receptori* în creier și alte țesuturi. Demonstrarea specificității sterice și structurale ridicate în acțiunea opiaceelor și a antagoniștilor lor a determinat mulți cercetători să caute astfel de receptori. [08 ' 109] Astfel, în 1971. Goldstein și colaboratorii au demonstrat legarea stereo specifică în omogenate cerebrale. [110] Aceasta a fost urmată rapid de rafinamente și descoperiri ulterioare ale lui Simon. Terenius. și Pert și Snyder. Aceste studii de legare [la] receptor au devenit acum un test [de] rutină pentru examinarea relațiilor structură-activitate.

Pe lângă studiile de legare, a continuat o atenție considerabilă asupra utilizării modelelor in vitro, în special a ileonului izolat de cobai, jejunului de șobolan și vas defer ens de șoarece." [4] În timp ce lucra cu aceste preparate. Hughes a fost primul care a descoperit existența unui factor endogen din creierul de porc care poseda proprietăți asemănătoare opiaceelor." [5 ' "*] Acest factor, dat numele *de encefalină,* a constat din două pentapepide, numite *nietonină-. sau metenkefalină.* și *leu cine-.* sau *leuenkefalină.* Ulterior, s-a demonstrat că aceste două encefaline există la toate animalele, inclusiv la om și că posedă toate proprietățile asemănătoare morfinei." [7 '" 9] Ele există ca segmente ale unui hormon hipofizar, 91-aminoacidul Z?-lipotropin. care este scindat selectiv pentru a elibera anumite segmente care acum s-au descoperit că au funcții în organism. Astfel, segmentul 61 până la 65 este metenkefalină. probabil cea mai importantă de la 61 la 91 este ^-endorfina.

```
                          5              10             15
           HG  lu-Le  u-Thr-Gty-GIr»-  Arg-Leu-Arg-Gln-Gly-
Asp-Pfo-Asn-Aia
          30
                                                          e
u
          Leu-Scr-His-Glu-Leu-AUj-Asn-Pro-Gly-GkJ-Gly-Asp-
Asn-Ala-Gly
           I            35             40             45
          Lou-Ala-Asp-Leu-VaJ-Aia-Alo-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-
Giy-Pro-Tyf
                        55             50            |
          Arg-Lys-Asp-Lys-Pro-Pro-Set-Gly-Trp-Asg-Phü-Hte-
Glu-Met-Arg
          Tyr*'
I Gly-Gly 55 I Mol-Ptie I       70
           eu          80
                  *Tht-Leu-Phe-Lys-Asn
                              85   I
 Methioni                  Aen-Lys-lo-Oe-Ala
ne
             Ala-Tyt-Lys-Lys-Gly-Glu-OH 91

          Thr-Ser-Glu-Lya-Ser
                                  £• Endorphin
          VaJ-Lou-Pro-Thr-Gln
```

/S-Lipotropin. *0* -Endorfina. Relații metionină-encefalină

Ultima dintre aceste endorfine (prescurtarea de la morfina endogenă *)* are de 20 de ori potența analgezică a morfinei atunci când este injectată în creierul șobolanului. Aceste substanțe pot produce, de asemenea, toleranță și dependență.

În mod clar, toate aceste tehnici vor duce la noi concepte și la înțelegerea proceselor de analgezie, toleranță și dependență. Se speră că învățarea modului în care funcționează aceste mecanisme va ajuta la proiectarea și dezvoltarea unor analgezice mai bune.

Produse

În Circulara generală nr. 253. 10 martie. 1960. Trezoreria Departament. Biroul de Narcotice, Washington. DC. pub-

a publicat o listă extinsă de narcotice de interes curent în comerțul cu droguri. Această listă este mult mai extinsă decât următoarele monografii care acoperă compuși de interes în primul rând pentru farmaciștii americani.

Morfină. Morfina a fost izolată pentru prima dată în 1803 de Derosne. dar meritul pentru izolare revine în general lui Scrtilrncr (1803). care a atras primul atenţia lo proprietăţile de bază ale acestui alcaloid. Morfina, de altfel, a fost prima bază de plante izolată și recunoscută ca atare. Deși au fost efectuate cercetări intensive asupra structurii morfinei, în 1925 Gulland și Robinson [120] au postulat formula acceptată în prezent. Sinteza totală a morfinei în final «» efectuată de Gates şi Tschudi [121 ' 122] în 1952. confirmând formula Gulland şi Robinson.

Morfina se obține numai din macul de opiu. *Pa- paver somniferunt.* fie din opiu, rășina obținută prin înțeparea păstăii necoapte. sau din paie de mac. Acest din urmă proces este favorizat, deoarece ajută la eliminarea opiumului ilicit din care se produce cu ușurință heroina. Morfina apare în opiu în cantități care variază de la 5 la 20% *(USP* necesită nu mai puțin de 9,5%). Este izolat prin diferite metode, dar etapa finală este de obicei precipitarea morfinei dintr-o soluție acidă prin utilizarea excesului de amoniac. Morfina precipitată este apoi recristalizată din alcool la fierbere.

Alcaloidul liber apare sub formă de cristale levogitoare, inodore, albe, asemănătoare unui ac, care posedă un gust amar. Este aproape solubil în apă (1:5.000. 1:1.100 la punctul de fierbere), eter (1:6.250). sau cloroform (1:1,220). Este ceva mai solubil în alcool etilic (1:210. 1:98 la punctul de fierbere). (Rețineți că în acest capitol, o solubilitate de 1:5.000 indică faptul că l g este solubilă în 5.000 mL de solvent la 25°C. Solubilități! alte temperaturi sunt astfel indicate.) Datorită grupării fenolice hidroxil, este ușor solubilă în soluții de hidroxizi de metale alcaline sau alcalino-pământoase.

Morfina este o bază monoacidă și formează ușor săruri solubile în apă cu majoritatea acizilor. Astfel, deoarece morfina în sine este atât de slab solubilă în apă, sărurile sunt Connul preferat pentru majoritatea utilizărilor. Au fost comercializate numeroase săruri, dar cele utilizate sunt în principal sulfatul și. într-o măsură mai mică, clorhidratul.

Mulți scriitori au subliniat natura „indispensabilă" a morfinei, pe baza proprietăților sale analgezice puternice față de toate tipurile de durere. Este denumit în mod corespunzător un *analgezic narcotic.* Deoarece provoacă dependență atât de ușor, totuși, ar trebui utilizat numai atunci când alte medicamente pentru ameliorarea durerii sunt inadecvate. Controlează durerea cauzată de răni grave, neoplasme . migrenă, pleurezie, colici biliare și renale și multe alte afecțiuni. Se administrează adesea ca sedativ preoperatoriu, împreună cu atropină pentru controlul secreției. Cu scopolamină, se administrează pentru a obține așa-numitul somn crepuscular. Acest efect este utilizat în obstetrică, dar este nevoie de grijă pentru a preveni depresia respiratorie la făt. Proprietățile toxice ale morfinei sunt mult mai evidente la tineri și bătrâni.

Clorhidrat de morfină. Clorhidratul de morfină poate fi preparat prin neutralizarea unei suspensii apoase fierbinți de morfină cu acid clorhidric diluat și apoi prin concentrarea soluției rezultate până la cristalizare. Nu mai este disponibil comercial. Apare sub formă de mătăsos, alb, sclipitor,

ace, ca mase cubice, sau este o pulbere cristalină albă. Clorhidratul este solubil în Waler (1:17.5. 1:0.5 al punct de fierbere), alcool (1:52. 1:46 al 60°). sau glicerină, dar este practic insolubilă în eter sau cloroform. Soluțiile au un pH de aproximativ 4,7 și pot fi sterilizate prin fierbere. Utilizările sunt aceleași cu cele ale morfinei. Doza uzuală orală și subcutanată este de 15 mg la fiecare 4 ore, după cum este necesar, cu un interval sugerat de 8 până la 20 mg.

Sulfat de morfină, USP. Sulfatul de morfină se prepară în același mod ca și clorhidratul (adică prin neutralizarea morfinei cu acid sulfuric diluat). Apare sub formă de cristale albe, mătăsoase, sub formă de pene, ca mase cubice de cristale sau sub formă de pulbere cristalină albă. Deși este o sare destul de stahlc, își pierde apa din hidratare și se întunecă la expunerea la aer și lumină. Este solubil în apă (1:16. 1:1 al 80°). slab solubil în alcool (1:570. 1:240 la 60°). și insolubil în cloroform sau eter. Soluțiile apoase au un pH de

aproximativ 4,8 și pot fi sterilizate prin vindecare într-o autoclavă.

Această sare comună de morfină este utilizată pe scară largă în Anglia, iar acum în Statele Unite, prin administrare orală pentru gestionarea durerii la pacienții cu cancer. A înlocuit în mare măsură amestecul sau cocktailul lui Brompton, o combinație de hemină și cocaină în apă cu cloroform. În Statele Unite, acest preparat a devenit în mod eronat popular, înlocuind sulfatul de morfină cu heroina. În plus. Twycross a sfătuit că stimulentul cocaină este contraindicat deoarece interferează cu somnul, [11] ' iar utilizarea sa inițială a fost pentru tusea la bolnavii de tuberculoză. Sulfatul de morfină este disponibil într-o varietate de forme de dozare: tablete, soluție orală, parenterală, supozitoare și tablete cu eliberare conirolled (MS Conlin) și capsule (Kadian).

Codeină, USP. Codeina este un alcaloid care apare în mod natural în opiu, dar cantitatea prezentă este de obicei prea mică pentru a avea importanță comercială. În consecință, cea mai mare parte a codeinei comerciale este preparată din morfină prin metilarea grupării hidroxil fenolice. Metodele de metilare folosesc reactivi precum diazonicIhanul. sulfat de dimetil și iodură de metil. Sunt utilizate metode mai noi pentru sinteza sa din tebaină, ceea ce face posibilă utilizarea *Papaver bracuatum* ca sursă naturală (vezi ahovc).

Apare sub formă de cristale levogitoare, incolore, eflorescente sau sub formă de pulbere cristalină albă. Este sensibil la lumină. Codeina este ușor solubilă în apă (1:120) și puțin solubilă în eter (1:50). Il este liber solubil în alcool (1:2) și foarte solubil în cloroform (1:0,5). Codeina este o bază monoacidă și formează ușor săruri cu acizii, cele mai importante fiind sulfatul și fosfatul. Derivații de acetat și metil-bmntidă au fost utilizați într-o măsură limitată în preparatele brute.

Acțiunea farmacologică generală a codeinei este similară cu cea a morfinei, dar, așa cum sa indicat mai sus, nu are aceeași potență analgezică. Studiile indică faptul că o doză de 30 până la 120 mg de codeină este considerabil mai puțin eficientă parenteral decât 10 mg de morfină, iar efectele secundare obișnuite ale morfinei - depresie respiratorie, constipație, greață și altele asemenea - apar. Codeina este mai puțin eficientă pe cale orală decât pe cale parenterală, iar Houde și Wallenstein [124] au afirmat că o doză de 32 mg de codeină este la fel de eficientă ca 650 mg de aspirină în ameliorarea durerilor de cancer terminal. Combinații

totuși, aspirina și codeina acționează aditiv ca analgezice, oferind astfel un anumit sprijin practicii comune de a combina cele două medicamente.

Codeina are reputația de antitusiv, deprimand reflexul de tuse și este folosită în multe preparate pentru tuse. Este unul dintre cele mai utilizate analgezice asemănătoare morfinei. Il creează mult mai puțin dependență decât morfina, iar în dozele uzuale, depresia respiratorie este neglijabilă, deși o doză orală de 60 mg provoacă o astfel de depresie la o persoană normală. O mare parte din reputația codeinei ca anlitusiv se bazează probabil pe impresii subiective, mai degrabă decât pe studii obiective. Doza medie de 5 ml conține 10 mg de codeină. Sunt disponibile mai multe preparate pentru tuse care conțin codeină, unele care pot fi vândute fără prescripție medicală ca preparate narcotice scutite. Cu toate acestea, abuzul sau utilizarea greșită a acestor preparate . a determinat multe stăpâni să le plaseze pe statutul numai pe bază de prescripție medicală.

Fosfat de codeină, USP. Fosfatul de codeină poate fi preparat prin neutralizarea codeinei cu acid fosforic și precipitarea sării din soluția apoasă cu alcool. Codeină fosfat apare ca Une. în formă de ac, în timp ce cristale sau ca o pulbere cristalină albă. Este eflorescent și este sensibil la lumină. Il este liber solubil în apă (1:2.5. 1:0.5 la 80°) dar mai puțin solubil în alcool (1:325. 1:125 la punctul de fierbere). Soluțiile pot fi sterilizate prin fierbere. Fie din cauza solubilității sale ridicate în apă, în comparație cu soarta sul . această sare este folosită pe scară largă. Este adesea singura sare de codeină slockată de farmacii și este eliberată, corect sau greșit, pe toate rețetele care necesită fie sulfat, fie fosfat.

Sulfat de codeină, USP. Sulfatul de codeină este preparat prin neutralizarea unei suspensii apoase de codeină cu acid sulfuric diluat și apoi efectuând cristalizarea. Apare ca niște cristale, de obicei ca un ac, sau ca o pulbere cristalină. Sarea este eflorescentă și sensibilă la lumină. Il este solubil în apă (1:30. 1:6.5 la 80°). mult mai puțin solubil în alcool (1:1.280). și insolubil în eter sau cloroform. Această sare de codeină este prescrisă frecvent, dar nu este la fel de potrivită ca fosfatul pentru preparatele lichide. Soluțiile de sulfat și fosfat sunt incompatibile cu reactivii alcaloizi și substanțele alcaline.

Clorhidrat de diacetilmorfină. Deși clorhidratul de diace tilmorfinc , clorhidratul de heroină, clorhidratul de diamorfină, heroina este cu 2 până la 3 lime mai puternic decât morfina ca analgezic, vânzarea și utilizarea sa sunt interzise în Statele Unite din cauza dependenței sale intense. Il este disponibil în unele țări europene, unde are o utilizare limitată ca anlitusiv și ca analgezic la pacienții cu cancer terminal. Datorită solubilității sale superioare față de sulfatul de morfin, au fost ridicate argumente pentru disponibilitatea acestuia. Celelalte analgezice mai puternice descrise aici au, totuși . avantaje semnificative în a fi mai stabilă și cu acțiune mai lungă. Il rămâne unul dintre cele mai utilizate narcotice în scopuri ilicite și pune poveri economice majore asupra societății.

Hidromorfonă. Hidromorfonc. dihidromorfi nici unul. un derivat sintetic al morfinei, este preparat de către

hidrogenarea catalitică și dehidrogenarea morfinei în condiții acide, folosind un exces mare de platină sau paladiu. Baza liberă are proprietăți similare morfinei, fiind ușor solubilă în apă, liber solubilă în alcool și foarte solubilă în cloroform.

Acest compus, de origine germană, a fost introdus în 1926. Este un înlocuitor al morfinei (de 5 ori mai puternic), dar are proprietăți de dependență aproximativ egale și o durată de acțiune mai scurtă. Are avantajul față de morfina de a oferi mai puțină sedare sau somnolență în timpul zilei. Este un antitusiv puternic și este adesea folosit pentru tuse greu de controlat.

Clorhidrat de hidromorfonă, USP. Clorhidrat de hidromorfon , clorhidrat de dihidromorfinonc (Dilaudid). apare ca o pulbere cristalină albă, sensibilă la lumină, care este liber solubilă în apă (1:3). puțin solubil în alcool și practic insolubil în eter. Este utilizat în aproximativ o cincime din doza de morfină pentru oricare dintre indicațiile morfinei. Este disponibil sub formă de tablete, lichide, parenterale și supozitoare. Doza este de la 1 la 8 mg.

Bitartrat de hidrocodonă, USP. Hidrocodonă bitar- trutc. dihidrocodeinonc bitartrale (Dicodid. Codone). se prepară prin rearanjarea catalitică a codeinei sau prin hidrolizarea dihidrotebaincului. Apare sub formă de cristale fine, albe sau sub formă de pulbere cristalină albă. Este solubil în apă (I: 16). ușor solubil în alcool și insolubil în eter. Formează soluții acide și este afectată de lumină. Clorhidratul este de asemenea disponibil.

Hidrocodona are o acțiune farmacologică la mijloc între cele ale codeinei și morfinei, 15 mg fiind echivalent cu 10 mg de morfină în putere analgezică. Deși are mai multă răspundere față de dependență decât codeina, se pare că nu oferă nicio dovadă de dependență sau dependență în cazul utilizării pe termen lung. Avantajul său principal constă în frecvența mai scăzută a efectelor secundare întâlnite la utilizarea sa. Este mai eficient decât codeina ca antitusiv și este folosit în primul rând în acest scop. Este pe piață în multe preparate pentru tuse . precum și sub formă de tabletă și parenterală. De asemenea, a fost comercializat sub formă de complex de rășină schimbătoare de ioni sub denumirea comercială de Tussioncx. Complexul eliberează medicamentul într-un ritm susținut și se spune că produce o

suprimare eficientă a tusei pe o perioadă de 10 până la 12 ore. Hidrocodona este, de asemenea, comercializată în combinație cu acetaminofen (de exemplu, Hydrocet. Vicodin. Lortab. și Zydone) și cu homatropină ca Hycodan. Deși acest medicament a fost utilizat pe scară largă în formulările anti- tusive timp de mulți ani, a fost supus unor reglementări mai stricte privind narcotice.

Clorhidrat de oximorfonă, USP. Clorhidrat de oximorfonă. Clorhidratul de (-)-14-hidroxidihidromorfinonă (Numorphan), introdus în 1959. se prepară prin scindarea derivatului de codeină corespunzător. Este folosit ca sare clorhidrat, care apare sub formă de pulbere cristalină albă, liber solubilă în apă și puțin solubilă în alcool . La om, oximorfona este la fel de eficientă ca morfina într-o optime până la o zecime din doză, cu o durată bună și o frecvență puțin mai mică a efectelor secundare. [125] Are răspundere mare de dependență. Este utilizat în aceleași scopuri ca și morfina, cum ar fi controlul durerii postoperatorii, durerea de NC avansat.

boli plustie și alte tipuri de durere care răspund la mor phine. Din cauza riscului de dependență, nu trebuie utilizat pentru ameliorarea durerilor minore care pot fi controlate cu codeină. Are activitate antitusivc slabă și nu este utilizat ca suprimator al tusei. Poate fi administrat oral, parenteral (intravenos , intramuscular sau subcutanat). sau rectal, iar în aceste scopuri este furnizat ca soluție injectabilă (1,0 și 1,5 mg/niL) și în supozitoare (5 mg).

Clorhidrat de nalbufină. Plimbare cu Nalbuphine hydrochlo . Clorhidrat de N-ciclobutilmetil-l4-hidroxi-N-nordihidromoq>hi-none (Nubain). Clorhidratul de N-ciclobutilmetilnoroximorfonă, a fost introdus în l *>79 ca un analgezic puternic de tip agonist-antagonist, cu puțină sau deloc răspundere pentru abuz. Este un analgezic ceva mai puțin puternic decât oximorfona sa părinte, dar împărtășește unele dintre proprietățile antagoniste ale antagoniștilor strâns înrudiți, dar puri, nalox one și naltrexona. Clorhidratul de nalbufină apare sub formă de pulbere cristalină albă până la aproape albă, care este solubilă în »atu și puțin solubilă în alcool. Se prepară din bromură de ciclobutil metil și noroxicodonă urmată de scindarea grupării O-melil.

Acest analgezic prezintă un debut foarte rapid cu o durată de acțiune de până la 6 ore. Are o răspundere de abuz relativ scăzută, considerată a fi mai mică decât cea a codeinei și a propoxifenului. Injecția este. prin urmare, disponibil fără controale narcotice, deși se recomandă prudență pentru administrarea pe termen lung « la pacienții cu tulburări emoționale. Întreruperea bruscă a tratamentului cu leu după ce utilizarea prelungită a dat naștere la semne de sevraj Dozele uzuale provoacă depresie respiratorie comparabilă cu cea a morfinei, dar nu se observă o scădere suplimentară la doze mai mari. Il are mai puține efecte cardiace decât pentazocina și bu - torfanol. Cel mai frecvent efect advers este sedarea și, ca și în cazul majorității altor depresoare și analgezice ale SNC, se recomandă prudență atunci când este administrat la pacienții ambulatori care ar putea avea nevoie să conducă o mașină sau să opereze utilaje.

Nalbufina este comercializată ca injectabil (10 și 20 mg ml). Doza uzuală este de 10 mg administrată subcutanat intramuscular sau intravenos la interval de 3 până la 6 ore), cu o doză zilnică maximă de 160 mg.

Clorhidrat de oxicodonă. Clorhidratul de oxicodonă, clorhidratul de dihidroxicodeinonă, se prepară prin reducerea catalitică a hidroxicodeinonculuipreparat prin oxidarea tebainei cu peroxid de hidrogen (în acid acetic) Acest derivat al morfinei apare ca o cristalină albă; pulbere solubilă în apă (1:10) sau alcool. Soluțiile Aqucos pot fi sterilizate prin fierbere. Deși această liră este aproape la fel de probabil să provoace dependență ca morfina, este pământ în Statele Unite în Pcrcodan și alte câteva produse* în combinație cu aspirina sau acetaminofen.

Este folosit ca sedativ, analgezic și narcotic. Dacă deprimați reflexul de tuse, se folosește în doze de 3 până la 5 ntg.' ca analgezic în doze de 5 până la 10 mg. Pentru dureri severe, doza de 20 mg se administrează subcutanat. Oxicodona este comercializată sub formă de comprimate controlate-relcase (OxyContin. IDwlJi mg) pentru utilizare în gestionarea durerii cronice. Din păcate, preparatele cu doze mari au devenit populare printre consumatorii de droguri și dependenții, care zdrobesc tabletele, dizolvă conținutul, s. injectați amestecul. Mai multe decese prin supradozaj au rezultat din această practică, ceea ce duce la un control mai strict asupra capacității lor de mzil.

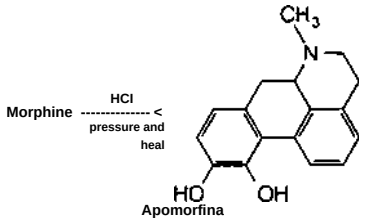
Bitartrat de dihidrocodeină. Dihidrocodeina se obține prin reducerea codeinei. Sarea bitartrat apare sub formă de cristale albe care sunt solubile în apă (1:4,5) și doar ușor solubile în alcool. Subcutanat, o doză de 30 mg din acest medicament este aproape echivalentă cu 10 mg de morfină ca analgezic, cu debut mai rapid și efecte secundare neglijabile. Are răspundere pentru dependență. Este disponibil în combinație cu aspirina sau acetaminofen pentru durere.

Normorfina. Normorfina poate fi preparată prin N-demetilarea morfinei. [126] La om, pe căile normale de administrare, este cu aproximativ o pătrime mai activă decât morfina în producerea analgeziei, dar are o capacitate de dependență fizică mult mai mică. Efectele analgezice ALE ACESTORA sunt aproape egale pe cale intraventriculară. Nu arată efectele sedative ale morfinei în doze unice, dar o face în mod cumulativ. Norm-orphine suprimă sindromul de abstinență la morfină la dependenți, dar după retragerea acestuia, dă un debut lent și o formă ușoară a sindromului de abstinență. [127] - [12,1] A fost odată considerată pentru o posibilă utilizare în tratamentul dependenței de narcotice , dar nu are nicio utilizare actuală.

Opiu. Un extract de opiu, care conține un amestec de alcaloizi totali ai opiumului, este disponibil sub formă de soluție apoasă alcoolică. Este disponibil sub formă de Tinctură de opiu dezodorizată (15 mg/ml bază de morfină) și Paregoric (2 mg/ml bază de morfină). Acestea sunt utilizate în principal pentru tratamentul diareei.

Clorhidrat de tramadol. Clorhidrat de tramadol. Clorhidratul de i±)-crs-2-((dimetilamino)metil]-l-(m-metoxifenil) Ljclohexanol (Ultram), reprezintă un fragment al structurii codeinei, constând din inele fenil și ciclohexan. Medicamentul posedă activitate opioidă, dar are o altă activitate analgezică care nu este inversată de ***naloxonă*** . metabo lite, care este de 6 ori mai puternic decât compusul de bază, o observație în concordanță cu diferențele dintre co deină și morfină. Produce efecte secundare semnificativ mai scăzute, asemănătoare morfinului. Este disponibil sub formă de tablete pentru utilizarea în doze de 50 până la 100 mg la fiecare 4 lob și 5 mg, în combinație cu 37. de durere acută.

Clorhidrat de apomorfină, USP. Când morfina sau clorhidratul de morfină este încălzită la 140° sub presiune cu acid clorhidric puternic (35%), aceasta pierde o moleculă de Waler și dă un compus cunoscut sub numele de apomorfină.



Apomorfina

Clorhidratul este inodor și apare ca minut, strălucitor . cristale albe sau cenușii albe sau sub formă de pulbere albă.

Este sensibil la lumină și devine verde la expunerea la aer și lumină. Este puțin solubil în apă (1:50. 1:20 la 80°) și în alcool (1:50) și este foarte puțin solubil în eter sau cloroform. Soluțiile sunt neutre pentru turnesol.

Schimbarea structurii de la morfină la apomorfină îi schimbă profund acțiunea fiziologică. Efectele depresive centrale ale morfinei sunt mult mai puțin pronunțate, iar efectele stimulante sunt sporite mult, producând astfel voma printr-un mecanism pur central. Se administreaza subcutanat pentru obtinerea vomei. Este ineficient pe cale orală. Apomorfina este unul dintre cele mai eficiente, prompte (10 până la 15 minute) și mai sigure emetice utilizate astăzi. Trebuie avut grijă în utilizarea sa. cu toate acestea, deoarece poate fi depresiv la pacienții deja depresivi. În prezent este clasificat drept „medicament orfan" pentru utilizare în boala Parkinson.

Clorhidrat de meperidină, USP. Clorhidrat de meperidină . clorhidrat de l-metil-4-fenilisonipecotat de etil . Clorhidratul de l-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilat de etil (clorhidrat de Demerol), este o pulbere cristalină fină, albă, inodoră, foarte solubilă în apă, solubilă în alcool și puțin solubilă în eter. Este stabil în aer la temperatura obișnuită, iar soluția sa apoasă nu se descompune printr-o perioadă scurtă de fierbere. Baza liberă poate fi realizată prin încălzirea cianurii de benzii cu bis()3-cloretil)metilamină. hidrolizarea la acidul corespunzător și esterificarea acestuia din urmă cu alcool etilic. [2]

Meperidina a fost mai întâi sintetizată pentru a-și studia caracterul spasmolitic, dar s-a descoperit că are proprietăți analgezice mult mai mari . Spasmoliza se datorează în primul rând unei depresii directe asemănătoare papaverului a mușchiului neted și. de asemenea, la o anumită acțiune asupra terminațiilor nervoase parasimpatice. În doze terapeutice, exercită un efect analgezic care se situează între cele ale mor fiinei și codeinei, dar prezintă o tendință mică spre hipnoză . Este indicat pentru ameliorarea durerii la majoritatea paiienilor pentru care se utilizează în general morfina și alți alcaloizi ai opiumului, dar este deosebit de valoros atunci când durerea se datorează unor afecțiuni spastice ale intestinului, uterului, vezicii urinare, bronhiilor și așa mai departe. Utilizarea sa cea mai importantă pare să fie în diminuarea severității durerilor de travaliu în obstetrică și. cu barbiturice sau tranchilizante, producând amnezie în travaliu. În travaliu, se injectează intramuscular o doză de 100 mg de îndată ce contracțiile apar în mod regulat, iar oa doua doză poate fi administrată după 30 de minute dacă travaliul este rapid sau dacă colul uterin este subțire și dilatat (a2 până la 3 cm). O a treia doză poate fi necesară o oră sau două mai târziu, iar în acest stadiu se poate administra un barbituric în doză mică pentru a asigura o amnezie adecvată timp de câteva ore. Meperidina are răspundere pentru dependență. Dependența psihică se dezvoltă la persoanele care experimentează euforia care durează o oră sau mai mult. S-a observat dezvoltarea toleranței, iar meperidina poate fi înlocuită cu succes cu morfina la dependenții care sunt tratați prin sevraj treptat. În plus, au fost observate simptome ușoare de sevraj la anumite persoane care au devenit în mod intenționat dependente de meperidină. Posibilitatea de dependență este suficient de mare pentru a o încadra sub legile federale privind narcoticele. Este disponibil sub formă de lichid oral, tablete și forme de dozare parenterală.

Clorhidrat de alfaprodină, USP. Clorhidrat de alfaprodină . (±)-1,3-dimetil-4-fenil-4-piperidinol pro-

clorhidrat de panoat, este preparat prin metoda lui Ziering și Lee.'-'h apare ca o pulbere cristalină albă care este liber solubilă în apă, alcool și cloroform, dar insolubilă în eter. Compusul este un analgezic eficient, asemănător meperidinei și de o valoare deosebită în analgezia obstetricală. Se pare că este destul de sigur pentru utilizare în această calitate, provocând depresie respiratorie mică sau deloc la mamă sau făt. În prezent, nu este comercializat în Statele Unite.

Anileridină, USP. Anileridină, l-(p-aminofenetil)-4-fcnilisonipecotat de etil (Leritinc). este preparată prin metoda lui Wcijlard et al."° Apare sub formă de pulbere cristalină de culoare albă până la alb-gălbui, care este liber solubilă în alcool, dar foarte puțin solubilă în apă. Se oxidează la expunerea la aer și lumină. Injecția se prepară prin dizolvarea bazei libere în soluție de acid fosforic . capacitatea este mai mică și este considerat un substitut adecvat pentru meperidină. În prezent, nu este comercializat în Statele Unite.

Clorhidrat de anileridină, USP. Clorhidrat de anileridină . Diclorhidratul de l-(p-aminofenetil)-4-fenilisonipecolat de etil (clorhidrat de Leritinc), este preparat după cum s-a menționat pentru anileridină, cu excepția faptului că este transformat în diclorhidrat prin proceduri convenționale. Apare sub formă de pulbere cristalină, inodoră, albă sau aproape albă, care este stabilă în aer. Este liber solubil în apă, puțin solubil în alcool și practic insolubil în eter și cloroform. Sarea de titis are aceeași activitate ca și anileridina. În prezent, nu este comercializat în Statele Unite.

Clorhidrat de difenoxilat, USP. Clorhidrat de difenoxilat, tnonoclorhidrat de l-(3-ciano-3,3-difcnilpropil)-4-fcnilisonipecotat de etil (Lomotil. Lonox. Logen. Lomanatc). apare ca o pulbere albă, inodoră, ușor solubilă în apă, fără gust distinctiv. Deși acest medicament are o relație structurală puternică cu analgezicele de tip meperi dine, are foarte puțin, dacă este deloc. astfel de activitate în sine. Activitatea sa cea mai pronunțată este capacitatea sa de a inhiba motilitatea gastrointestinală excesivă, o activitate care amintește de efectul secundar constipator al morfinei în sine. Anchetatorii au demonstrat posibilitatea apariției dependenței. [5] - [36] în - special cu doze mari, dar practic toate studiile care utilizează niveluri de dozare obișnuite arată lipsa dependenței. Siguranța sa se reflectă în clasificarea sa ca narcotic scutit, cu avertismentul, totuși, că ar putea fi un obicei. Pentru a descuraja abuzul posibil al medicamentului, produsul comercial (Lomotil) a conținut o dată o doză subterapeutică (25/zg) de sulfat de atropină în fiecare tabletă de 2,5 mg și în fiecare 5 ml de lichid, care conține o cantitate similară de medicament.

Este indicat în tratamentul oral al diareei care rezultă dintr-o varietate de cauze. Doza inițială obișnuită pentru adulți este de 5 mg de 3 sau 4 ori pe zi. cu doza de întreținere de obicei substanțial mai mică și determinată individual. Programele de dozare adecvate pentru copii sunt disponibile în literatura producătorului.

Incidența efectelor secundare este scăzută. dar medicamentul trebuie utilizat cu prudență, dacă este deloc. la pacienții cu insuficiență hepatică. În mod similar, pacienții care iau barbiturice în prezent cu medicamentul trebuie observați cu atenție, având în vedere raportările de toxicitate barbitunică în aceste circumstanțe.

Clorhidrat de loperamidă, USP. Clorhidrat de loperamidă . 4-(4-clorofcnil)-4-hidroxi-MW-dimetil-a.«-difenil-1-piperidincbutanainidc. Clorhidratul de 4-(4-p-clon>fenil4-hidroxipipcridino)-A/.A/-dimetil-2,2-difenilbutyTamidc (lmodium), un hibrid al unei molecule asemănătoare metadonei și meperidină, este strâns legat de difenoxilat, dar este mai specific, mai puternic și cu acțiune mai lungă. Actioneaza un antidiareic printr-un efect direct asupra muschilor intestinali circulari si longitudinali. După administrare orală, atinge nivelul maxim în sânge în 4 ore și are un timp de înjumătățire plasmatică foarte lung (40 ore). Nu a fost observată toleranță la efectele sale. [131] Deși a demonstrat efecte minime pe SNC, a fost controlată în conformitate cu Schedul V. Loperamida este disponibilă sub formă de capsule de 2 mg (Loperamid hydrochloride capsules , USP) pentru tratamentul diareei acute și cronice. Doza recomandată este de 4 mg inițial, cu 2 mg după fiecare scaun liber pentru maximum 16 mg/zi.

Citrat de etoheptazină. Citrat de etoheptazină, etil hexahidro-1-mctil-4-fenil-1 Z/-azcpi ne-4-carboxi late cu rate. Citratul de l-metil-4-carbetoxi-4-fenilhexametilcnintină (Zactanc Citrat), este eficient pe cale orală împotriva durerii moderate în doze de 50 până la 100 mg, cu efecte secundare minime. Administrarea parenterală este limitată din cauza efectelor stimulatoare centrale. Se pare că nu are nicio răspundere de dependență, dar reacții toxice au apărut la doze mari. Un studiu dublu-orb la oameni a evaluat 100 mg de clorhidrat încă echivalent cu 30 mg de codeină și a constatat că adăugarea«-! 600 mg de aspirină a crescut eficacitatea analgezică. „Într-un alt studiu, s-a găsit o doză de 150 mg egală cu 65 m de propoxifen, ambele fiind mai bune decât placebo.'' A fost odată disponibil sub formă de tablete de 75 mg și în combinație cu 600 mg de aspirină (Zactirină).

Citrat de fentanil, USP. Citrat de fentanil. TV-l 1-phcn-etil-4-pipcridil)propionanilidc citrat (Sublimaze). ocean ca o pulbere cristalină solubilă în Waler (1:40) și mediatin' și puțin solubilă în cloroform. Acest nou derivat de anilidă are activitate analgezică de 50 de ori mai mare decât a morfinei la om. [42] Are un debut foarte rapid (4 min) și dunum scurt de acțiune. Sunt frecvente efecte secundare similare cu cele ale altor analgezice puternice , în special depresia respiratorie *' bradicardie. Este folosit în primul rând ca adjuvant la anestlicsi; Pentru utilizare ca neuroleptanalgcsic în chirurgie, este disponibil în combinație cu droperidolul neuroleptic (Innovarl.lio disponibil și ca sistem de eliberare transdenală (Durageii la doze totale cuprinse între 20 și 100 mg) pentru gestionarea durerii cronice. Are răspundere de dependență.

Clorhidrat de alfentanil. Clorhidrat de alfentanil iV-| Clorhidrat de l-|2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-l-il)-etil|-4-imctli-oximetil)-4-piperidil]propionanilid rw ohidrat (Alfcnta). este strâns legat de fentanil. Il este analgezic apolcri folosit ca anestezic primar sau ca adjuvant in mentinerea anesteziei. Are aceleași proprietăți și efecte secundare ca și fentanilul. Este disponibil sub formă de injecție (0,5 mg/ml).

Clorhidrat de remifentanil. Clorhidrat de remifentanil. 4-cartx>xy-4-(A/-fenilpropionamidoM-piper, clorhidrat de ester metilic al acidului dincproprionic (tfci..

tydro- l-
a.'i- nyl-4-
mide ic
and lie
but ids as
■ngitu-
ruches
ilasma L
been
ffects. ide
is e capi.
Rcc- r
each

ethyl
: cit-
lintinc
derate
fleets,
ttimu-
y. but
.»uhle-
Je salt
ion of
i.'“ In
55 mg
It was
t with

phen- K-
curs
thanol de
de- iine in
ration
nalgen
and
hesia.
ible in). It
is igesic.
inage-

oride.
meth-
mon-
potent
net in
>erties
ection

lydro-
>ipe ri-
va). a

analog structural al fentanilului, are proprietăți similare și este, de asemenea, utilizat în anestezie. Este disponibil sub formă de injecție (1 mg/mL).

Citrat de Sufentanil. Sufentanil citrat. Citrat de N-|4-(meihoxi-ntctil)-1-|2-(2-tienil)ctil]-4-piperidil]propionanilid (Sufenta). un analog structural al fentanilului, are proprietăți similare și este, de asemenea, utilizat în anestezie. Este disponibil sub formă de injecție (0,05 ing/mL).

Clorhidrat de metadonă, USP. Clorhidrat de metadonă . Clorhidratul de 6-(dimetilamino)-4,4-difenil-3-heptanonă (clorhidrat de dolofină), apare sub formă de pulbere cristalină amară, albă. Este solubil în apă, liber solubil în alcool și cloroform și insolubil în eter. Metadona este sintetizată în mai multe moduri. Metoda lui Easton et al." [3] este demnă de remarcat, prin aceea că evită formarea aminonitrililor intermediari izomeri supărători. [44] - [133] Efectul analgezic și alte proprietăți asemănătoare morfinei sunt expuse în principal de forma (-). Soluțiile apoase sunt stabile și pot fi sterilizate prin căldură pentru intramuscular și intravenos . de metale grele este oarecum iritant atunci când este injectat subcutanat.

Toxicitatea metadonei este de 3 până la 10 ori mai mare decât a morfina . dar efectul său analgezic este de două ori mai mare decât al morfinei și de 10 ori mai mare decât al meperidinei. A fost plasat sub control federal de narcotice din cauza riscului ridicat de dependență. Metadona este cel mai eficient analgezic, folosit pentru a atenua multe tipuri de durere. Acesta poate înlocui morfina pentru ameliorarea simptomelor de retragere. Produce mai puțină sedare și narcoză decât morfina și pare să aibă mai puține reacții secundare la pacienții imobilizați la pat. Metadona este deosebit de valoroasă în spasmul vezicii urinare și în suprimarea reflexului grosier.

Izomerul levo , levanona. se pare că nu produce euforie sau alte senzații asemănătoare morfinei și a fost susținut pentru tratamentul dependenților. [134] Metadona în sine este utilizată destul de extins în tratamentul dependenților, deși nu fără unele controverse. [135] Suprimă efectele de sevraj și este utilizat pe scară largă pentru a menține foștii dependenți de heroină în timpul acestei reabilitări. Dozele mari sunt adesea folosite pentru a „bloca” efectele heroinei în timpul tratamentului. Utilizarea metadonei în tratarea dependenților este supusă reglementărilor Food and Drug Administration (FDA) care necesită înregistrarea specială a medicilor și a distribuitorilor. Metadona este disponibilă pentru utilizarea unui analgezic, totuși, în condițiile uzuale de narcotice .

Clorhidrat de acetat de levometadil. Levometha-Jyl acetat clorhidrat, /-a-ucetilmetadol. Clorhidrat de acetat de (-)-a-6-(di-melilamino)-4,4-difenil-3-heptil, acetat de meihadyl. LAAM. apare ca o pulbere cristalină albă care este solubilă în apă, dar se dizolvă cu oarecare dificultate. Il se prepară prin reducerea hidrură a (+)-metadonei, urmată de acetilare. Dintre cei patru izomeri posibili de metadol, „el (3S.6S) izomer LAAM are caracteristica unică de a [străbătu efecte narcotice de lungă durată”. Studii extinse de metabolizare au arătat că acest lucru se datorează N-demetil-jionului său pentru a da (-)-a-acetilnormethadol. care este mai puternic decât părintele său. LAAM. și are un timp de înjumătățire lung. [136]

Acest lucru este accentuat și mai mult de demetilarea sa la metabolitul dinor,

(ionul. 11 este disponibil în combinație cu acetaminofen (Pro- pacet. Darvocet-N).

Tartrat de levorfanol, USP. Grewe a făcut studiile de bază în sinteza compușilor de tipul tartratului de fanol levor. (—>-3-hidroxi-JV-methylmorphman bitartratc (Lcvo-Dromoran). după cum s-a menționat mai sus. Schnidcr și Griiussner au sintetizat hidroximorfinanii, inclusiv derivatul 3-hidroxil, prin metode similare. 3-hidroxi-N-metilmorfinanul racemic a fost bromhidratul de 3-hidroxi-N-metilmorfinan, care a fost originalul bromhidrat care are proprietăți similare. [1,ki 137]

Din cauza necesității de a administra metadonă zilnic, care deranjează pacientul de întreținere și duce la diversiune ilicite, LAAM cu acțiune prelungită a fost investigat activ ca drog de întreținere pentru dependență pentru a înlocui metadona. Aliat general . o doză de 80 până la 100 mg de 3 ori pe săptămână este suficientă pentru întreținerea de rutină. [53] - [131] FDA a aprobat medicamentul pentru utilizare. și este comercializat ca ORLAAM sub formă de soluție (10 mg/mL). Prin lege. poate fi eliberat numai prin programe de tratament certificate de Departamentul de Sănătate și Servicii Umane - Administrația Serviciilor de Abuz de Substanțe și Sănătate Mintală și înregistrate la Administrația pentru Controlul Drogurilor . De asemenea, conține un avertisment despre o posibilă aritmie cardiacă gravă. Racematul normetabolitului, nora cilmethadol, a fost odată studiat în clinică ca potențial analgezic. [1,3 ,]

Clorhidrat de propoxifen, USP. Clorhidrat de propoxifen, clorhidrat de propanoat de (25,3R)-(+)-4(dimetilamino)-3-metil-1,2-difenil-2-butanol (Darvon. Dolene. Doxafen). a fost introdus în terapie în 1957. Poate fi preparat prin metoda lui Pohland și Sulli van.' [40] Apare sub formă de pulbere cristalină amară, albă, care este liber solubilă în apă, solubilă în alcool, cloroform și acetonă, dar practic insolubilă în benzen și eter. Este izomerul a-(+); izomerul *a-(-)* și diastereoizomerii ft sunt mult mai puțin puternici în activitatea analgezică. Izomerul *a-(-)* , /evo-propoxifen, este un antitusiv eficient (vezi mai jos).

În potența analgezică, propoxifenul este aproximativ egal cu fosfatul de codeină și are o frecvență mai mică a efectelor secundare. Nu are antidiareic. efect antitusiv sau antipiretic, deosebindu-se astfel de majoritatea agenților analgezici. Poate suprima sindromul de abstinență la morfină la dependenți, dar a demonstrat un nivel scăzut de abuz datorită toxicității sale. Nu este foarte eficient în durerile profunde și pare să nu fie mai eficient în durerile minore decât aspirina. Utilizarea PE scară largă în durerile dentare pare justificată, deoarece aspirina este raportată a fi relativ ineficientă. A fost clasificat drept narcotic și controlat de legea federală. Dă euforie în doze mari și a fost abuzat. Acesta a fost responsabil pentru numeroase decese prin supradozaj. Reumplerea rețetei trebuie evitată dacă se suspectează o utilizare necorespunzătoare. Este disponibil în mai multe produse combinate cu aspirină sau acetaminofen (de exemplu, Wygesic).

Propoxifen napsilat, USP. Propoxifen napsilat. (+)-a-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-2-butanol propanoat (ester) 2-naftilensulfonat (sare) (Darvon-N). este foarte puțin solubil în apă, dar solubil în alcool, cloroform și acetonă. Sarea napsilat a propoxifenului a fost introdusă cu puțin timp înainte ca brevetul pentru Darvon să expire. Forma de sare insolubilă este susținută a fi mai puțin predispusă la abuz deoarece nu poate fi dizolvată ușor pentru injectare și. la administrare orală, dă un nivel sanguin de vârf mai lent, mai puțin pronunțat.

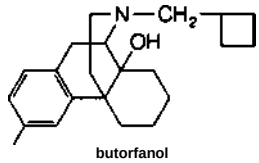
Datorită proprietăților sale ușoare asemănătoare narcoticelor, a fost investigat odată ca un medicament de întreținere a dependenței de utilizat în locul metadonei. Se spera că va oferi o retragere mai ușoară și va servi ca un medicament de detoxifiere a dependenței. Din fericire. toxicitatea la doze mai mari a limitat această aplicație

de 3-hidroxi-N-metilmorfinan, care a fost forma originală. a fost introdus *un* analgezic puternic. Acest medicament este preparat prin rezoluție de racemorphan .

Medicamentul pentru anvelope este utilizat pentru ameliorarea durerii severe și este, în multe privințe, similar cu acțiunea morfinei, cu excepția faptului că este de 6 până la 8 ori mai puternic. Raspunderea dependenței de levorpha nol este la fel de mare ca cea a morfinei și. din acest motiv, trebuie avută grijă la utilizarea acestuia. Se susține că efectele gastrointestinale ale acestui compus sunt semnificativ mai mici decât cele

experimentate cu morfina. Naloxona este un antidot eficient pentru supradozaj. Levorfanolul este util pentru ameliorarea durerii severe care provin dintr-o multitudine de cauze (de exemplu, tumori inoperabile, traumatisme severe, colici renale, colici biliare). Cu alte cuvinte, are aceeași gamă de utilitate ca morfina și este considerat un substitut excelent. Este furnizat în fiole, în flacoane multidosc și sub formă de comprimate orale (2 mg). Medicamentul necesită o formă narcotică.

Tartrat de butorfanol, USP. tartrat de butorfanol. t>(-)-tartrat de 17-(ciclobutil-mctil)morfinan-3.14-diol, (-)-JV-ciclobutilmetil 1-3,14-dihidroximorfinan bitartrat (Stadol). un analgezic puternic, apare ca o pulbere cristalină albă solubilă în apă și puțin solubilă în alcool. Se prepară din dihidroxi-W-normorfinanul obținut printr-o modificare a sintezei Grewe. Este analogul ciclobutil al levorfanolului și al levalorfanului. și este un analgezic la fel de puternic ca primul și un antag onist ceva mai puțin activ decât cel din urmă.



butorfanol

Debutul și durata de acțiune a medicamentului sunt comparabile cu cele ale morfinei, dar are avantajele de a arăta un efect maxim de plafon asupra depresiei respiratorii și o responsabilitate de abuz mult redusă. Forma injectabilă a fost comercializată fără controale narcotice; acest produs a fost considerat pentru plasarea în Lista IV. cu toate acestea, din cauza utilizării abuzive raportate și a lipsei de recunoaștere a potențialei răspunderi pentru abuz. Drogul a fost folosit ilegal și pentru dopajul cailor de curse.

Butorfanolul împărtășește efectele hemodinamice adverse ale pentazocinei, provocând creșterea presiunii în anumite artere

și pe sarcina de muncă a inimii. Prin urmare, trebuie utilizat cu prudență și numai la pacienții hipersensibili la morfină pentru tratamentul infarctului miocardic sau al altor probleme cardiace . Efectele adverse Otltcr includ o incidență mare a sedării și. mai rar, greață, dureri de cap, vertij și amețeli . [141]

Este disponibil ca administrare parenterală pentru administrare intramusculară și intravenoasă într-o doză de l sau 2 mg la fiecare 3 până la 4 ore, cu o doză unică maximă de 4 mg. Este disponibil și sub formă de spray nazal (Stadol NS).

Clorhidrat de buprenorfină. clorhidrat de buprenorfină . Clorhidrat de 21-ciclopropil-7a-[(S)-l-hidroxi-1,2,2-tri-metilpropil]-6,14-enzto-etano-6,7,8,14-tctrahidroori- pavinc (Buprenex). este un analgezic cu acțiune rapidă, cu acțiune centrală din clasa agoniștilor-antagoniști. Este de aproximativ 30 de ori mai puternic decât morfina. Este disponibil pentru tratarea durerii de la modcrat la severă ca administrare parenterală pentru administrare intramusculară sau intravenoasă într-o doză de 0,3 min la fiecare 6 ore.

După câțiva ani de investigații pentru utilizarea în tratarea dependenței de opioide, buprenorfina, singură sau în combinație cu naloxonă, a fost aprobată pentru utilizare într-un program de tratament foarte reglementat, numit *Tratament cu opiacee la birou* (OBOT). În conformitate cu legislația federală, Centrul de Tratament al Abuzului de Droguri al Administrației pentru Abuzul de Substanțe și Sănătatea Mintală a stabilit criterii și programe de formare multor medici privați să administreze aceste forme speciale de dozare dependenților de opioide. Intenția programului este de a face tratamentul disponibil persoanelor care nu sunt susceptibile de a căuta tratament în clinicile tradiționale de tratament, cum ar fi directorii adolescenților și altele asemenea.

Dezoclne. Dezocinc. (—)-l3j8-amino-5.6.7.8.9.ID.I lo. 12-octahidro-5a-metil-5,1 l-metanobenzociclodecen-3-ol (Dalgan), este un analgezic agonist-antagonist sintetic, cu o structură neobișnuită. Este asemănător morfinei ca potență și durată analgezică. Produce mai puține efecte secundare, în timpul activității sale antagoniste, cu o capacitate de dependență minimă raportată. Este disponibil pentru tratarea durerii modcratice-scvcre ca administrare parenterală pentru administrare intramusculară sau intravenoasă într-o doză de 5 până la 20 mg la fiecare 3 până la 6 ore.

Clorhidrat de nalbufină. Plimbare cu Nalbuphine hydrochlo . Clorhidrat de 17-(cyelobutilmctil)-4,5a-epoximorfinan-3,6ii 14-triol (Nubain). este o combinație de nucleu de oxi morfină și substituentul de azot al butorfanolului . Este un analgezic puternic din clasa agonist-antagonist, asemănător morfinei ca potență, dar cu un potențial de abuz evaluat mai puțin decât cel al codeinei. Este util în tratarea durerii moderate până la severe și este disponibil pentru utilizare parenterală cu o doză uzuală de 10 mg/70 kg la fiecare 3 până la 6 ore.

Pentazocină, USP. Pentazocină. 1,2,3,4,5,6-hcuhidro-cw-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metli-ano3-benzazocin-8-ol. ci.r-2-dimetilalil-5,9-dimctyl-7 hidroxi-6,7-benz.omorfan (Talwin), apare ca o pulbere cristalină albă care este insolubilă în apă și puțin solubilă în alcool. Formează o sare clorhidică slab solubilă, dar este ușor solubilă ca lactat.

Pentazocina într-o doză parenterală de 30 mg sau o doză orală de 50 mg este aproximativ la fel de eficientă ca și 10 mg de morfină la majoritatea pacienților. Există unele dovezi că acțiunea analgezică rezidă în principal în izomerul (-), iar o doză de 25 mg este aproximativ echivalentă cu sulfatul de morfină lOmgof. [142] Ocazional, pot fi necesare doze de 40 până la 60 mg. Timpul de înjumătățire plasmatică al pentazocinei este de aproximativ 3,5 ore . [14 '] La doze mai mici, pare a fi bine tolerat, deși o anumită sedare apare la aproximativ o treime dintre persoanele care o primesc. Incidența altor reacții adverse asemănătoare morfinei este la fel de mare ca și în cazul mnrfinei și al altor analgezice narcotice. La pacienții care au primit alte analgezice narcotice, doze mari de pentazocină pot precipita simptomele de sevraj. Prezintă o activitate depresivă respiratorie echivalentă sau mai mare. Pentazocina a dat naștere la câteva cazuri de posibilă dependență. Il a fost pus sub control, iar potențialul său de abuz ar trebui recunoscut și trebuie menținută o supraveghere atentă a utilizării sale. Lcvallorfanul nu poate inversa efectele sale, deși naloxona poate. iar metilfenidatul este recomandat ca antidot pentru supradozaj sau depresie respiratorie excesiva.

Pentazocina ca lactat este disponibilă sub formă de injecție care conține echivalentul de bază de 30 mg/ml. tamponat la pH 4 până la 5. Nu trebuie amestecat cu barbiturice. Tabletele de 50 mg (sub formă de clorhidrat în combinație cu naloronc pentru a preveni abuzul) sunt disponibile pentru administrare orală. Il este disponibil și în combinație cu aspirina (Talwin Com pound) și cu acetaminofen (Talacen).

Metotrimeprazina, USP. Metoirimcprazină. (-)-10-|3-(dimetilaniino)-2-melilpropil]-2-mctoxifeno-tiazină (Levoprome). un derivat de fenotiazină strâns legat de clorpromazină, posedă activitate analgezică puternică. O doză intramusculară de 15 până la 20 mg este egală cu 10 mg de morfină la om. Nu a prezentat nicio răspundere de dependență și pare să nu producă depresie respiratorie. Cele mai frecvente efecte secundare sunt similare cu cele ale tranchilizantelor fenotiazinice, si anume sedarea si hipotensiunea ortostatica . Acestea duc adesea la amețeli și leșin, limitând utilizarea metotrimeprazinei la pacienții nonambulatori. Ar trebui să fie folosit cu prudență împreună cu antihipertensive. atropină și alte sedative. Prezintă un

oarecare avantaj la pacienții pentru care dependența și depresia respiratorie sunt probleme. [144]

Antagonişti ai narcoticilor

Clorhidrat de nalorfină, USP. Clorhidrat de nalorfină . Clorhidratul de /V-alilnormorfinc poate fi preparat conform metodei lui Weijlard și Erickson. [36] Apare sub formă de cristale albe sau practic în timp ce se întunecă încet la expunerea la aer și lumină. Il este liber volubil în waler (1:8). puțin solubil în alcool (1:35). și aproape insolubil în cloroform și eter. Gruparea hidroxil fenolică conferă solubilitate în apă în prezența alcalii fixate. Soluții apoase de sare arc acid, cu un pH de aproximativ 5.

Nalorfina are un efect antagonist direct față de morfina . meperidină, metadonă și levorfanol. Are un efect antagonist redus față de barbiturice sau Jepression cu anestezic general. cu toate acestea. Are proprietăți analgezice puternice, dar nu este acceptabil pentru o astfel de utilizare din cauza incidenței mari

a efectelor psihotice nedorite. Din cauza acestor proprietăți și a disponibilității antagoniștilor alternativi, a fost scos de pe piață.

Levallorphan Tartrat, USP. Lcvallorphan tartrat. tartrat de 17-(2-propenil)-morfinan-3-ol. (-)-N-alil-3-hidroximorfinan bitartral (Lorfan). apare sub formă de pulbere cristalină albă sau practic albă, inodoră. Este solubil în Waler (1:20). puțin solubil în alcool (1:60). și practic insolubil în cloroform și eter. Lcvallorfanul seamănă cu nalorfina în acțiunea sa farmacologică și este de aproximativ 5 ori mai eficient ca antagonist narcotic. A fost util în combinație cu analgezice precum meperidina, alfaprodina și levorfanolul pentru a preveni depresia respiratorie asociată de obicei cu aceste medicamente. Nu mai este comercializat.

Antagonişti ai narcoticilor

Clorhidrat de naloxonă, USP. Plimbare cu hidroclorofon cu naloxon . Clorhidrat de 4,5-cpoxi-3,14-dihidroxi-17-(2-propenil)niorfinan-6-onc. TV-allyl- 14-hidroxinordihidromorfinonă clorhidrat (Narean). /V-alilnoroximorfonă clorhidrat. este în prezent pe piață ca agent ihc de alegere pentru tratarea supradozajului de narcotice. Îi lipsește nu numai activitatea analgezică prezentată de alți antagoniști, ci și toate celelalte efecte agoniste. Este de aproape 7 ori mai activă decât nalorfina în antagonizarea efectelor morfinei. Nu prezintă efecte de sevraj după administrare pe termen lung. Durata de acțiune este de aproximativ 4 ore. Ii a fost investigat pe scurt pentru tratamentul dependenței de heroină. Cu doze adecvate de naloxonă, dependentul nu primește niciun efect de la heroină. Il este dat unui dependent doar după o perioadă de detoxifiere. Utilitatea sa pe termen lung este în prezent limitată, deoarece durata sa scurtă de acțiune necesită doze orale mari. Acțiune lungă. sunt disponibili antagoniști alternativi (Tabelul 22-5).

Ciclazocină. Ciclazocină. 3-(ciclnpropilmclil)-1,2,3. 4,5,6-hc xaliydro-6,11-dimetil-2,6-metan-3-benzazocin-8-ol. <7.v-2-ciclopropihiictil-5,9-dimetil-2'-hidroxi-6,7-benz.omorfan. este un antagonist narcotic puternic care a demonstrat activitate analgezică la om în doze de I-mg. Odată a fost investigat ca analgezic clinic. Are efecte secundare halucinogene la doze mai mari, ceea ce i-a limitat utilizarea ca analgezic. Ii a fost studiat ca naloxona în tratamentul dependenței de narcotice. Tratamentul voluntar cu ciclazocină privează dependenții de efectele cuforogene ale heroinei. Răspunderea sa de dependență este mai mică, iar efectele sevrajului se dezvoltă mai lent și sunt mai blânde. Se dezvoltă toleranță la efectele secundare ale ciclazocinei. dar nu la efectele sale antagoniste.' [47] Efectele sunt de lungă durată și nu sunt inversate de alți antagoniști, cum ar fi nalorfina. Nu a fost comercializat.

Naltrexona. Naltrexona. 17-(ciclopropilmetil)-4,5 a-epoxi-3.!4-dihidroximorfinan-6-onă. N-ciclopropil-mctil-14-hidroxinordihidroniorfinonc. A'-eyclopropyl-melhylnoroxyniorphonc (ReVia. Depadc), un analog de naloxonă . a fost comercializat ca agent preferat pentru tratarea foștilor dependenți de opiacee. Dozele orale de 50 mg pe zi sau 100 mg de 3 ori pe săptămână sunt suficiente pentru a „bloca" sau proteja un pacient de

TABLE 22-5 Narcotic Antagonists

Name *Proprietary Name*	Preparations	Usual Adult Dose	Usual Dose Range	Usual Pediatric Dose
Levaborphan tartrate. NF	Levallorphan tartrate injection. NF	IV. 1 mg. repealed twee at 10- to 15-minute intervals, if necessary	500 ^g-2 mg. repeated, if necessary	0.05-0.1 mg in noooates io decrease respiratory depressicn
Naloxone hydrochloride, *Narcan*	Naloxone hydrochloride USP injection, USP	Parenteral. 400 ^g. repeated al 2- to 3-mmute intervals, as necessary		0 01 mg as above

efectele heroinei. Metabolismul [sâu], farmacocinetica [14,1] și farmacologia [15] ' au fost studiate intens din cauza interesului guvernamental extraordinar de a dezvolta noi agenți pentru tratamentul dependenței. [67]

Este disponibil sub formă de tablete de 50 de nig (ReVia) pentru utilizarea în tratarea dependenței de narcotice. De asemenea, s-a arătat promițător pentru suprimarea poftei în tratamentul alcoolismului și este disponibil pentru această utilizare. Formele de dozare cu eliberare susținută sau depozit de naltrex one au fost odată investigate pentru a evita decizia recurentă din partea fostului dependent de a necesita o doză protectoare de antagonist. [6 ,,, 152]

Clorhidrat de nalmefen. Clorhidrat de Nalmcfcnc, clorhidrat de l7-(ciclopropilmetil)-4,5a ' -cpoxi-6-metilcncmorfina- nan-3,14-diol (Revcx). este 6-metilcnc un analog al naloxonei. Este cel mai recent antagonist pur care a fost introdus pentru a fi utilizat în inversarea efectelor agoniștilor opioizi. Are o acțiune mai lungă decât naltrexona și se utilizează pentru aceleași indicații. Este disponibil sub formă de injecție (0,1 și 1,0 mg/ml).

Alții. Câțiva alți antagoniști narcotici au fost investigați (de exemplu, diprenorfincul [15'1] și oxilorfanul). [154]

AGENȚI ANTITUSIV

Tusea este un reflex protector, fiziologic, care apare atât în sănătate, cât și în boală. Este foarte răspândită și de obicei ignorată ca un simptom ușor. În multe condiții, totuși , este de dorit să se ia măsuri pentru a reduce tusea excesivă. Mulți factori etiologici provoacă acest reflex, iar atunci când tusea a fost prezentă pentru o perioadă îndelungată sau însoțește orice simptome neobișnuite, persoana trebuie îndrumată la un medic. Preparatele pentru tuse sunt promovate pe scară largă și adesea vândute fără discernământ: farmacistul trebuie să avertizeze publicul cu privire la pericolele inerente.

Printre agenții utilizați în controlul simptomatic al tusei se numără cei care acționează prin deprimarea centrului tusei localizat în medular. Acestea au fost denumite *anodine, antitusive* și *antitusive cu acțiune centrală* . Până de curând, singurele medicamente eficiente în acest domeniu erau analgezicele narcotice. Cele mai importante și utilizate pe scară largă sunt morfina, hidromorfona, codeina, hidrocodona, metadona și levorfanolul, care sunt discutate mai sus.

În ultimii ani, au fost sintetizați câțiva compuși care posedă activitate antitusivă fără obligația de dependență.

ticuri ale agenților narcotici. Unele dintre acestea acționează într-o manieră similară printr-un efect central. Într-o ipoteză pentru inițierea reflexului de tuse, Salem și Aviado [155] au propus că bronhodilatația este un mecanism important pentru ameliorarea tusei. Ipoteza lor sugerează că iritația mucoasei provoacă inițial bronhoconstricție care, la rândul său, citește receptorii de tuse.

Chappci și von Secmann' [56] au subliniat că antitusivele 1M de acest tip se împart în două grupe structurale. Tk grup mai mare are structuri care au o asemănare cu lo metha făcut. Cealaltă grupare are substituenți mari, voluminosi pe porțiunea acidă lk a unui ester, de obicei conectați prin intermediul unui lanț lung, care conține eter, la o grupare amino *terțiară* . Excepțiile notabile sunt benzonatatc și sodiu dibunatc Noscapinc ar putea fi considerat ca aparținând primului grup.

Multe dintre preparatele pentru tuse vândute conțin diverse alte ingrediente în plus față de agentul antitusiv primar. Th: cele mai importante includ antihistaminice, utile atunci când cauza tusei este alergică, deși unele antihistaminice. medicamentele (de exemplu, difenhidramina) au și o acțiune antitusiv centrală; simpatomimetice. care sunt destul de efectoare datorită activității lor bronhodilatatoare, cele mai utile fiind efedrina, metamfetamina, fenilpropanolamină, homarilamină, izoproterenol și izooctilamină; parasimpatolitice, care ajută la uscarea secrețiilor din căile respiratorii superioare; și expectorante. Nu se știe dacă aceste medicamente potențează acțiunea antitusivă, dar de obicei sunt considerate terapie adjuvantă. Cele mai importante frecvențe din această clasă sunt discutate în secțiunea următoare. Pentru mot: acoperire exhaustivă a domeniului, cititorul este îndemnat să consulte recenzia excelentă a lui Chappci și von Seemann [15]

Produse

Unele dintre produsele narcotice antitusive sunt discus«! mai sus cu analgezicele narcotice. Altele sunt discros-J de mai jos (Tabelul 22-6).

Noscapine, USP. Noscapina, (-)-nareotină (pinul Tussra), un alcaloid de opiu, a fost izolat în 1817 de Robiquei. Este izolat destul de ușor de medicament prin eter exiraclioo. Reprezintă 0,75 până la 9% din opiu. Odată cu descoperirea proprietăților antitusive unice, numele acestor alcaloizi s-a schimbat din narcotină în noscapinc. Sa realizat că i: nu va avea o acceptare larg răspândită atâta timp cât ii- numele a fost asociat cu alcaloizii narcotici de opiu. Numele lui *noscapină* a fost probabil selectat pentru că este un precedent

a existat în numele (±)-narcotinc. si anume *gnoscopina.* Odată a fost

TABLE 22-6 Antitussive Agents

Name *Proprietary Name*	Preparations	Usual Adult Dose	Usual Dose Range
Dextromethorphan hydrobromide. USP *Romilar*	Dextromethorphan hydrobromidc syrup USP	15-30 mg qd to qid	
Levopropoxyphene napsylate. USP *Novrad*	Levopropoxyphene napsylate capsules, USP Levopropoxyphene napsylate oral suspension. USP	50-100 mg ol levopropoxyphene, as the napsylate. every 4 hours	
Benzonatate. USP *Tessalon*	Benzonatate capsules. USP	iQOmgtid	100-200 mg

disponibil în diferite preparate pentru tuse.

Bromhidrat de dextrometorfan, USP. Dextro methorphan bromidc. (+)-3-mctoxi-17-metil- 9a.l3a.l4a-morfinan bromidc (Romilar). este forma O-metilată (+) a racemorfanului rămasă după rezoluția necesară în prepararea levorfanolului. Apare sub formă de cristale practic albe sau sub formă de pulbere cristalină, cu miros slab. Este puțin solubil în apă (1:65). liber solubil în alcool și cloroform și insolubil în eter.

El posedă proprietățile anlitusive ale codeinei, fără caracteristicile analgezice, dependente, depresive centrale și constipatoare. Zece miligrame sunt sugerate ca echivalent cu o doză de 15 mg de codeină cu efect anlitusiv. Oferă o oportunitate de a observa specificitatea prezentată de moleculele foarte strâns legate. Aici, formele (+) și (-) trebuie să se atașeze ambele de receptorii responsabili de suprimarea reflexului de tuse, dar forma (+) este aparent într-o relație sterica care împiedică atașarea la receptorii implicați în analgezic, conslipativc. dependență și alte acțiuni manifestate de forma l-). A înlocuit în mare măsură multe antitusive mai vechi. inclusiv codeina, în preparatele pentru tuse eliberate și fără prescripție medicală.

Benzonatat, USP. Benzonatat. 2.5.8.11.14.17.20.23. 26-nonaoxaoctacosan-28-il p-(butilamino)benzoatc (Tcs- silon). introdus în 1956. este un lichid vâscos, galben pal, insolubil în apă și solubil în majoritatea solvenților organici. Este înrudit chimic cu anestezicele locale p-aminobenzoate, cu excepția faptului că gruparea aminoalcool a fost înlocuită cu o grupă polietilenglicol metilat.

Se pare că benzonatat posedă atât activitate periferică, cât și centrală în producerea efectului său anlitusiv. Blochează cumva receptorii de întindere despre care se crede că sunt responsabili pentru tuse. Din punct de vedere clinic, nu este la fel de eficient ca codeina, dar produce mult mai puține efecte secundare și are o toxicitate foarte scăzută. Este disponibil în capsule de 100 mg ("perlcs").

(citrat de arbetapentan. Citrat de carhctapentanc. 2-[2-idiclhylamino)-etoxi|etil l-phcnilciclopcntancarbox- jlat citrat, este o pulbere cristalină albă, inodoră, care este liber solubilă în apă (1:1). ușor solubil în alcool și itolubc în eter. Se pare că este echivalent cu codeina ca > nanlitusiv. Introdus în 1956. este bine tolerat și are

o frecvență scăzută a efectelor secundare. Este disponibil sub formă de suspensie pediatrică (2,5 mg/5 ml) sau sub formă de capsule (20 mg. Cophenc-X). si in diverse combinatii cu antihistaminice si decongestionante. Tanatul este, de asemenea, disponibil (Rynatuss) sub formă de tabletă de 60 mg și se spune că dă o acțiune mai susținută.

ANALGEZICELE ANTIINFLAMATOARE

Creșterea timpurie a grupului de analgezice antiinflamatorii a fost strâns legată de credința că scăderea sau „vindecarea" febrei este un scop în sine. Medicamentele care induceau scăderea temperaturii în condiții febrile erau considerate destul de valoroase și erau căutate cu nerăbdare. Declinul interesului pentru aceste medicamente a coincis mai mult sau mai puțin cu realizarea faptului că febra era un simptom exterior al unei alte boli, mai fundamentale. Cu toate acestea, în timpul utilizării mai multor antipiretice, unele s-au remarcat ca fiind analgezice excelente pentru ameliorarea durerilor și durerilor minore. Aceste medicamente au supraviețuit până în prezent pe baza efectului analgezic, mai degrabă decât a efectului antipiretic. Deși aceste medicamente sunt încă utilizate pe scară largă pentru ameliorarea durerilor minore, ele sunt, de asemenea, utilizate pe scară largă în tratamentul simptomatic al febrei reumatice, al artritei reumatoide (RA) și al osteoartritei (OA). Efectul dramatic al salicilaților în reducerea efectelor inflamatorii ale febrei reumatice este onorat de timp și, chiar și odată cu dezvoltarea corticosteroizilor, aceste medicamente sunt încă de mare valoare în acest sens. Steroizii nu sunt mai eficienți decât salicilații în prevenirea complicațiilor cardiace ale febrei reumatice. [157]

Medicamentele analgezice care se încadrează în această categorie au fost declinate de unii ca nu merită termenul de *analgezic* din cauza activității lor scăzute în comparație cu compușii de tip morfină. Într-adevăr. Fourneau a sugerat denumirea *de antalgici* pentru a desemna această categorie generală și. în acest fel. pentru a sublinia distincția față de narcotic sau așa-zisele analgezice adevărate. Două dintre caracteristicile principale care disting aceste analgezice de analgezicele narcotice sunt activitatea scăzută pentru o doză dată (care nu este crescută semnificativ la o doză mai mare) și lipsa potențialului de dependență.

Cercetările s-au intensificat în efortul de a găsi noi medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Terapia pe termen lung cu corticosteroizi este adesea însoțită de diferite efecte secundare. Eforturile de a descoperi noi agenți s-au limitat, în cea mai mare parte, la analogii structurali ai compoziției active.

lire sterline din cauza lipsei de cunoștințe despre cauzele și mecanismele bolilor inflamatorii. [15] " Deși au fost introduși mai mulți agenți noi pentru utilizare în PR.aspirina rămâne unul dintre cele mai utilizate medicamente în acest scop. De asemenea, protejează împotriva infarctului miocardic.

Un stimul semnificativ pentru această căutare a fost observația că prostaglandinele joacă un rol major în procesele inflamatorii. [5] ' Medicamente precum aspirina și indometacina inhibă sinteza prostaglandinei în mai multe țesuturi."" ' În plus, aproape toate clasele de NSAID inhibă puternic conversia acidului arahidonic în prostaglandina E_2 (PGE_2 >. [Dacă] [162] Acest lucru are loc în stadiul de conversie a acidului arahidonic, acțiunea A lefosfoliată prin conversie a acidului arahidonic în

prostaglandina E 2 >. țesuturile deteriorate, de către prostaglandina H-sintetaza, numită acum *ciclooxigenază,* la endoperoxizii ciclici PGG : și PGH; Aceștia sunt cunoscuți pentru a provoca vasoconstricție și durere. Aceștia, la rândul lor, sunt convertiți în PGE și PCF;,,, care pot provoca durere și vasodilatație.

Căutarea inhibitorilor specifici ai ciclooxigenazei a deschis o nouă zonă de cercetare în acest domeniu. Această enzimă apare sub două forme, ciclooxigenaza I (COX-1) și ciclooxigenaza 2 (COX-2). COX-1 este o enzimă constitutivă și joacă un rol în producerea de prostaglandine esențiale. Inhibarea acestei enzime de către toate AINS mai vechi, nesclective, este în primul rând responsabilă pentru o serie de efecte secundare ale acestora. Enzima COX-2 este indusă ca răspuns la eliberarea mai multor mediatori proinflamatori, ducând la răspunsul inflamator și durere. Astfel, a existat o căutare activă a inhibitorilor specifici ai enzimei COX-2. Acest lucru a avut succes cu aprobarea a trei inhibitori COX-2, discutați mai jos.

Chiar și cu progresele semnificative realizate în descoperirea de AINS noi și mai specifice. toți au un efect maxim asupra capacității lor de a ameliora orice durere. Devine o practică obișnuită să se utilizeze combinații de opioide cu NSAID pentru a trata durerea severă și insolubilă. Aceste medicamente sunt considerate mai jos în diferitele lor categorii chimice.

Derivați ai acidului salicilic

Din punct de vedere istoric, salicilații au fost printre primii din acest grup care au obținut recunoașterea analgezicelor. Leroux, în 1827. salicină izolată și Piria. în 1838. preparat acid salicilic. După aceste descoperiri. Cahours (1844) a obținut acid salicilic din ulei de iarnă (salicilat de metil), iar Kolbe și Lautcrmann (l860) l-au preparat sintetic din fenol. Salicilatul de sodiu a fost introdus în 1875 de către Buss, urmat de introducerea salicilatului de fenil de către Ncncki în 1886. Aspirina, sau acidul acetilsalicilic, a fost preparată pentru prima dată în 1853 de Gerhardt, dar a rămas neclară până când Felix Hoff Mann și-a descoperit activitățile farmacologice și a fost introdusă în medicină1899. care a numit-o *aspirină* luând *a* din acetil și adăugând-o la *spirină.* un nume vechi pentru acidul salicilic sau spiric, derivat din sursa sa naturală de plante spirc.

Fanacologia salicilaților și a compușilor înrudiți a fost revizuită pe larg de Smith.'*'■'■ [w] Sali cylates. în general, își exercită acțiunea antipiretică la pacienții febrili prin creșterea eliminării de căldură a organismului prin mobilizarea apei și diluarea consecutivă a sângelui. Acest lucru duce la transpirație, provocând dilatarea cutanată.

Acest lucru nu se întâmplă la temperaturi normale. Se crede că acțiunile antipiretice și analgezice apar în zona hipotalamică a creierului. Unii cred că salicilații își exercită analgezia prin efectul lor asupra echilibrului hidric, reducând edemul asociat de obicei cu artralgii. /Aspirina este deosebit de eficientă pentru aceasta. Pentru o relatare interesantă a istoriei aspirinei și o discuție despre mecanismele sale de acțiune, cititorul ar trebui să consulte un articol de Collier. [1] " precum și recenziile lui Smith'*'■'■ [w] și ale lui Nickandcret al. [1] " [2]

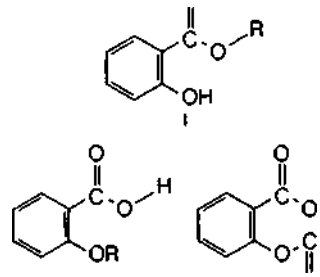
Posibilitatea hipoprotrombinemiei și a sângerării capilare concomitente în combinație cu administrarea de salicilat explică includerea menadionei în unele formulări salicioase tardive. Există totuși unele îndoieli cu privire la necesitatea acestei măsuri. Un aspect mai grav al medicației tardive salicioase este posibilitatea inducerii hemoragiei prin contact iritativ direct cu mucoasa. Alvarez și Summerskill au subliniat o relație certă între - consumul de salicilat și hemoragia gastrointestinală masivă din ulcer peptic. [1] "" Barager și Duthie [1] "", într-un studiu amplu, au constatat, totuși, niciun pericol de creștere a anemiei sau de dezvoltare a ulcerului peptic. Leonards și Levy [1] *"" au folosit fier radiomarcat și au demonstrat că sângerarea are loc după administrarea de aspirina. Efectele au variat în funcție de formulare. Davenport "" sugerează că difuzia înapoi a acidului din stomac este responsabilă pentru leziunile capilare.

Datorită acestor caracteristici ale aspirinei, a fost studiată pe larg ca agent antitrombotic în tratamentul și prevenirea trombozei clinice. [170 1,1] Se crede că acționează prin acțiunea sa selectivă asupra sintezei tromboxanului A : și prostaciclinei înrudit cu prostaglandine, care sunt factorii de contrabalansare implicați în agregarea trombocitelor și sunt eliberați atunci când țesutul este lezat. Este unică față de celelalte ASN. prin aceea că inhibă ireversibil enzimele ciclooxigenază prin acetilare. Aspirina a fost acum aprobată pentru prevenirea atacurilor de ischemie tranzitorie , indicatori ai unui accident vascular cerebral iminent. [172]

Salicilații sunt absorbiți ușor din stomac și intestinul subțire și depind puternic de pH-ul mediului. Absorbția încetinește considerabil pe măsură ce pH-ul crește (mon alcalin) din cauza naturii acide a acestor compuși și a necesității prezenței unei molecule nedisociate pentru absorbția prin membrana lipoidală a stomacului și a intestinelor. Prin urmare, agenții de tamponare administrați în același timp în cantități *excesive* scad viteza de absorbție. În cantități mici, efectul lor principal poate ajuta la dispersia salicilatului în particule fine. Acest lucru ar ajuta la creșterea absorbției și la scăderea posibilității de iritație gastrică prin acumularea de particule mari de acid nedizolvat și aderența lor la mucoasa gastrică. Levy și Hayes'71 au arătat că rata de absorbție a aspirinei și incidența suferinței gastrice au fost o funcție a vitezei de dizolvare a formei sale de dozare particulare. Se credea că o viteză de dizolvare mai rapidă a calciului și a aspirinei tamponate contribuie la o absorbție mai rapidă · Ei 4: au demonstrat variații semnificative în nitele de dizolvare sunt diferite mărci distribuite la nivel național de tablete de aspirină simplă. Acest lucru poate explica unele dintre rapoartele contradictorii și opiniile referitoare la avantajele relative ale tabletelor simple și tamponate de aspirină. Lieberman et al. [1-4 au , de asemenea] , că tamponarea este eficientă în creșterea nivelului sanguin de aspirin. O măsură a efectului antianxietic al aspirinei prin intermediul electroencefalogramelor (EEG) a găsit diferențe între preparatele tampon, denumirea de marcă și preparatele generice de aspirină . [1'5]

Potențarea activității salicilatului prin adăugarea simultană a acidului /»-aminobenzoic sau a sărurilor sale a stat la baza introducerii a numeroase produse de acest fel. Salassa și colegii de muncă au arătat că acest efect se datorează inhibării atât a metabolismului salicilaților, cât și a excreției prin urină. [176] Acest efect s-a dovedit pe deplin, cu condiția să se respecte raportul de 24 g de acid p-aminobcnzoic la 3 g de saliciu târziu pe zi. Nu există nicio dovadă puternică, totuși . pentru a justifica orice creștere semnificativă a nivelurilor plasmatice de salicilat atunci când este utilizat mai puțin acid /z-aminobenzoic.

Derivații acidului salicilic sunt de două tipuri |l și ll (a și b)]:



Tipul I reprezintă cele care sunt formate prin modificarea grupării carboxil (de exemplu, săruri, esteri sau amide). Tipul ll (a și b) reprezintă cele care sunt derivate prin substituție pe gruparea hidroxil a acidului salicilic. Derivații de pneuri ai acidului salicilic au fost introduși în încercarea de a preveni simptomele gastrice și gustul nedorit inerent sărurilor comune ale acidului salicilic. Cea mai mare parte a hidrolizei de tip 1 are loc în intestin, iar majoritatea compușilor de tip ll sunt absorbiți neschimbați în fluxul sanguin (vezi aspirina).

COMPUȘI DE TIP I

Esterii alchilici și arii ai acidului salicilic (tip I) sunt utilizați extern, în primul rând ca contrairitanți, unde majoritatea sunt bine absorbiți prin piele. Acest tip de compus are o valoare mică ca analgezic. Câțiva salicilați anorganici sunt utilizați intern când se urmărește efectul ionului de salicilat. Acești compuși variază în ceea ce privește iritarea stomacului. Pentru a preveni dezvoltarea culorii roz sau roșie în produs, trebuie evitat contactul cu fierul la fabricarea acestora.

Salicilat de sodiu, USP. Salicilatul de sodiu poate fi preparat prin reacţia, în soluţie apoasă, între 1 mol de acid salicilic şi bicarbonat de sodiu; evaporând până la uscare rezultă sarea albă. În general, sarea are o nuanță roz sau este o pulbere microcristalină albă. Este inodor sau are un miros slab.caracteristic si are un gust dulce, salin. Este afectat de lumină. Compusul este solubil în apă (1:1). alcool (1:10). și glicerină (1:4).

În soluție, în special în prezența bicarbonatului de sodiu . sarea se va întuneca la starea în picioare (vezi acid salicilic). Această întunecare poate fi diminuată prin adăugarea de sulfit de sodiu sau bisulfit de sodiu. De asemenea, utilizarea apei distilate recent fiartă și distribuirea în sticle de culoare chihlimbar diminuează schimbarea culorii. Salicilatul de sodiu formează un amestec eutectic cu antipirină și produce o colorare violetă cu fierul sau sărurile acestuia. Soluțiile compusului trebuie să fie neutre sau ușor bazice pentru a preveni precipitarea acidului salicilic liber. Cu toate acestea, sarea USP formează soluții neutre sau acide.

Această sare este cea de alegere pentru medicația cu salicilat și, de obicei, este administrată cu bicarbonat de sodiu pentru a reduce suferința gastrică sau este administrată în tablete acoperite enteric. Utilizarea bicarbonatului de sodiu [177] nu este recomandată deoarece scade nivelurile plasmatice de salicilat și crește excreția de salicilat liber în urină.

Tiosalicilat de sodiu. Tiosalicilatul de sodiu (Rexolat) este sulful sau tio-analogul salicilatului de sodiu. Il este mai solubil și mai bine absorbit, permițând astfel doze mai mici. Se recomandă pentru gută, febră reumatică și dureri musculare în doze de 100 până la 150 mg la fiecare 3 până la 6 ore timp de 2 zile și apoi 100 mg o dată sau de două ori pe zi. Este disponibil doar pentru injectare.

Salicilat de magneziu, USP. Salicilat de magneziu (Mobidin. Magan) este un preparat de salicilat fără sodiu pentru utilizare atunci când aportul de sodiu este limitat. Se pretinde că produce mai puține tulburări gastro-intestinale. Dozajul și indicațiile sunt aceleași cu cele pentru salicilatul de sodiu.

Salicilat de colină. Salicilatul de colină (Arthropan) este extrem de solubil în apă și este disponibil sub formă de lichid aromatizat. Se pretinde că este absorbită mai rapid decât aspirina, dând niveluri de vârf mai rapide în sânge. Se utilizează când salicilații sunt indicați într-o doză recomandată de 870 mg până la 1,74 g de 4 ori pe zi. Este disponibil și în combinație cu salicilat de magne siu (Trilisate. Tricosal).

Alții. S-au găsit de asemenea folosință sărurile de amoniu, litiu și stronțiu ale acidului salicilic. Ele nu oferă niciun avantaj distinct față de salicilatul de sodiu.

PRINCIPIUL SALOL

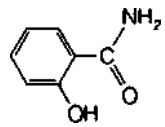
Nencki a introdus salolul în 1886 și astfel a prezentat științei terapiei „principiul salol". În salol, două substanțe toxice (fenol și acid salicilic) au fost combinate într-un ester care administrat intern se hidrolizează lent în intestin pentru a da acțiunea antiseptică a componentelor sale. Acest tip de ester este denumit ***salol complet*** sau ***salol adevărat*** atunci când ambele componente ale esterului sunt compuși activi. Exemple sunt benzoatul de guaiacol, benzoatul ^-naftol și salolul. Principiul salolului poate fi aplicat esterilor în care doar alcoolul sau acidul este porțiunea toxică, activă sau corozivă: acest tip se numește ***salol parțial.*** Exemple de saloli parțiali care conțin un acid activ sunt salicilatul de etil și salicilatul de metil. Exemple de saloli parțiali care conțin un fenol activ sunt carbonatul de creozot, carbonatul de timol și carbonatul de guaia col. Deși mulți compuși de tip salol au fost preparați și utilizați într-o oarecare măsură, niciunul nu este în prezent

valoroase în terapie și toate sunt depășite de alți agenți.

salicilat de fenil. Salicilat de fenil, salol, apare sub formă de cristale albe fine sau pulbere cristalină albă, cu un gust caracteristic și un miros slab, aromat. Este insolubil în apă (1:6.700). ușor solubil în glicerină și solubil în alcool (1:6). eter, cloroform, acetonă sau uleiuri fixe și volatile. Amestecuri umede sau eutectice se formează ușor cu multe materiale organice, cum ar fi timol, mentol, camfor, hidrat de cloral și fenol.

Salol este vândut în combinație cu mcthenaminc și alcaloizi atro pin ca antiseptic și analgezic pentru tractul urinar (de exemplu, Prosed/OS. Trac Tabs. Urised și altele). Salolul este insolubil în sucul gastric, dar este lent hidrolizat în intestin în fenol și acid salicilic. Datorită acestei proprietăți, cuplată cu punctul său de topire scăzut (41 până la 43°C). a fost folosit în trecut ca acoperire enterică pentru tablete și capsule. Totuși, nu este eficient ca material de acoperire enterică și utilizarea sa a fost înlocuită de materiale mai eficiente. De asemenea, a fost folosit extern ca filtru solar (unguent 10%) pentru prevenirea arsurilor solare (Rayderm).

salicilamidă. salicilamidă. «-hidroxibenzamida, este un derivat al acidului salicilic care este cunoscut de aproape un secol. Se prepară ușor din clorură de salicil și amoniac. Compusul apare ca o pulbere cristalină albă, aproape inodoră. Este destul de stabil la căldură, lumină și umiditate . Este ușor solubil în apă (1:500): solubil în apă fierbinte, alcool (1:15). și propilenglicol; și puțin solubil în cloroform și eter. Este liber solubil în soluții de substanțe alcaline. În soluție alcalină cu carbonat de sodiu sau trietanolamină are loc descompunerea, rezultând un precipitat galben spre roșu.

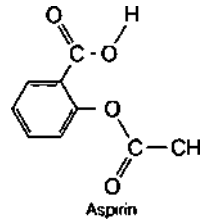


salicilamidă

Salicilamida exercită un efect analgezic moderat mai rapid și mai profund decât aspirina. Studiile pe termen lung pe șobolani nu au evidențiat reacții simptomatice sau fiziologice nefavorabile. Metabolismul său diferă de cel al altor compuși salicilici și nu este hidrolizat la acid salicilic. [16] ' Activitatea analgezică și antipiretică a lui nu este probabil mai mare decât cea a aspirinei și, posibil, mai mică. Totuși, poate fi utilizat în locul salicilaților și este deosebit de util pentru pacienții cu o sensibilitate demonstrată la salicilați. Este excretat mult mai rapid decât alți salicilați, ceea ce probabil explică toxicitatea mai scăzută a acestuia și. astfel, nu permite niveluri ridicate din sânge.

Doza pentru efect analgezic simplu poate varia de la 300 mg la l g administrată de 3 ori pe zi; dar pentru afecțiuni reumatismale, doza poate fi crescută la 2 până la 4 g de 3 ori pe zi. Cu toate acestea, intoleranța gastrică poate limita doza. Perioada obișnuită a dozei mai mari nu trebuie să depășească 3 până la 6 zile. Este disponibil în mai multe combinații de produse (ex. Salcto. BC Powder).

Aspirina, USP. Aspirina, acid acetilsalicilic (Aspro. Empirin). a fost introdus în medicină de Dreser în 1899. Se prepară prin tratarea acidului salicilic, care a fost preparat pentru prima dată de Kolbe în 1874. cu anhidridă acetică. Atomul de hidrogen al grupării hidroxil din acidul salicilic este înlocuit cu gruparea acetil: acest lucru poate fi realizat și prin utilizarea clorurii de acetil cu acid salicilic sau cetenă cu acid salicilic.



Aspirin

Aspirina ne apare sub formă de cristale albe sau sub formă de pulbere cristalină albă. Este ușor solubil în apă (1:300) și solubil în alcool (1:5). cloroform (1:17). și eter (1:15). De asemenea, se dizolvă ușor în glicerină. Solubilitatea apoasă poate fi crescută prin utilizarea acetaților sau citraților de metale alcaline, deși se spune că aceștia se descompun lent. Este stabil în aer uscat. dar în prezența umidității, se hidrolizează încet în acizi acetic și salicilic. Acidul salicilic se va cristaliza atunci când o soluție apoasă de aspirină și hidroxid de sodiu este fiartă și apoi acidulată.

Aspirina în sine este suficient de acidă pentru a produce efervescență cu carbonați și. în prezența iodurilor, pentru a provoca eliberarea lentă a iodului. În prezența hidroxizilor și carbonaților alcalini, se descompune, deși formează săruri cu metale alcaline și metale alcalino-pământoase Prezența acidului salicilic, formată prin hidroliză, poate fi confirmată prin formarea unei culori violete la adăugarea soluției de clorură ferică.

Aspirina nu este hidrolizată apreciabil la contactul cu fluidele digestive slab acide ale stomacului dar. la trecerea în intestin, este supus unei anumite hidrolize. Cele mai multe o: se absoarbe însă neschimbat. Garrett [17] * a atribuit acidului salicilic iritarea mucoasei gastrice a aspirinei . aciditatea naturală a aspirinei sau aderența aspirinei nedizolvate la mucoasă. El a propus, de asemenea, că anhidrida nonacidă a aspirinei este superioară pentru administrarea orală. Davenport"'" concluzionează că aspirina modifică permeabilitatea celulelor mucoasei, permițând retrodifuziunea acidului stonic, care dăunează capilarelor. O serie de proprietari (de ex. Bufferin) folosesc compuși precum bicarbonatul de sodiu . glicinatul de aluminiu, citratul de sodiu, hidroxidul de aluminiu sau o proprietate mai bună a acidului monohidrat de magneziu pentru a contracara acest acid trisiliatic de magneziu. Aminoactat de dihidroxialuminiu USP este neobișnuit de eficient când este prescrisă cu glutamat de calciu, mai stabil, acetilsalicilat de calciu (acid glutamic) menține un pH de 3,5 până la 5.

De preferință, trebuie utilizate forme de dozare uscate (adică tablete, capsule, pulberi r), deoarece aspirina este oarecum instabilă în medii apoase. În preparatele comprimate, utilizarea talcului spălat aed îmbunătățește stabilitatea aspirinei. [17] „De asemenea, s-a descoperit că aspim se descompune în prezența clorhidratului de fenilepb rinc." [1] "Aspirina în mediu apos va hy-

Frolizează aproape complet în mai puțin de o săptămână: soluțiile nude cu alcool sau glicerină nu se descompun la fel de repede. Citrații întârzie hidroliza doar puțin. Unele studii au indicat că zaharoza împrumută hidroliza. Un studiu asupra suspensiilor apoase de aspirină a indicat că sorbitolul exercită un efect stabilizator pronunțat." [1] Sunt disponibile preparate lichide stabile care utilizează triacelin. propilenglicol sau un polietilen glicol. Aspirina se pretează ușor pentru a fi combinată cu multe alte substanțe, dar dă lo să se înmoaie și să devină umezite cu antifenol aminopirină, sală de antipirină sau antipirină. acctanilid.

Aspirina este unul dintre cei mai folosiți compuși în terapie și. de mulți ani, nu a fost asociat cu efecte nefavorabile. Reacțiile alergice la aspirină sunt acum observate frecvent. Astmul și urticaria sunt cele mai frecvente - manifestări la om și. atunci când apar, sunt extrem de acute și greu de atenuat. La fel ca salicilatul de sodiu, aspirina a provocat malformații congenitale atunci când a fost administrată la șoareci. [18] „Pretratamentul cu pentobarbital de sodiu sau clorpromazină a redus semnificativ aceste

efecte." [1] „ Efecte similare au fost atribuite consumului de aspirina de către femei, iar utilizarea acesteia în timpul sarcinii ar trebui evitată. Alte studii, totuși, nu au găsit efecte nefavorabile. Cititorul este îndemnat să consulte excelenta recenzie a aspectului farmacologic al aspirinei făcut de Smith1 · " [164]

Practic, toate sărurile aspirinei, cu excepția celor de aluminiu și calciu, sunt instabile pentru uz farmaceutic. Aceste săruri par să aibă mai puține efecte secundare nedorite și să inducă analgezia mai rapid decât aspirina. Este disponibil un preparat cu eliberare temporizată de aspirină. Se pare că nu oferă niciun avantaj față de aspirina, cu excepția dozei înainte de culcare.

Aspirina este folosită ca antipiretic, analgezic și antireumatic . de obicei sub formă de pulbere, capsule, supozitoare sau tablete. Utilizarea sa în reumatism a fost revizuită și se pare că este medicamentul de alegere față de toți ceilalți derivați de salicilat."'"' [1X5] Există o anumită acțiune anestezică atunci când este aplicat local, în special sub formă de pulbere în amigdalite sau faringite . și sub formă de unguent pentru mâncărimea pielii și anumite boli ale pielii. În doza obișnuită. 52 până la 75% este excretat prin urină, în diferite forme. într-o perioadă de 15 până la 30 de ore. Se crede că analgezia se datorează moleculei de acid acetilsalicilic unhvdrolyzcd. [63] - [165] '

O formă cu doze mici de aspirină. 81 mg. echivalentă cu doza recomandată pentru sugari („aspirina bebelușului"), este recomandată ca doză zilnică persoanelor care prezintă chiar și un risc cardiovascular scăzut. Mai multe studii ample au descoperit că această doză mică de aspirină reduce numărul de atacuri de cord și accidente vasculare cerebrale trombotice. Alți salicilați și AINS nu au prezentat efecte similare. De fapt, AINS pot interfera cu beneficiile cardiovasculare ale aspirinei și nu ar trebui luate în decurs de 12 ore unul de celălalt.

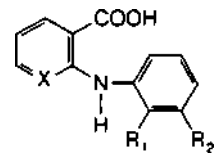
Salsalat. Salsalat. acidul salicilsalicilic (Amigesic. Disalcid. etc.), este esterul format între două molecule de acid salicilic la care este hidrolizat în urma absorbției. Se pare că provoacă mai puține tulburări gastrice decât aspirina, deoarece este relativ insolubilă în stomac și nu este absorbită până când ajunge în intestinul subțire. Studiile clinice limitate"'"' · " [111] sugerează că este la fel de eficient ca aspirina și că ;t poate avea mai puține efecte secundare. [18] " Doza recomandată a 325 la l.(XX) mg de 2 sau 3 ori pe zi. Este disponibilă numai pe bază de rețetă.

Diflunisal. De-a lungul anilor, câteva sute de analogi ai aspirinei au fost fabricate și testate pentru a produce un compus care a fost mai puternic, a avut o acțiune mai lungă și a avut mai puțină iritație gastrică. Prin introducerea unei grupări hidrofobe în poziția 5, diflunisal. Acid 5-(2,4-difluorfenil)salicilic. Acid 2'.4'-difluor-4-hidroxi-3-bifenilcarboxilic (Dolobid). pare să îndeplinească aceste criterii. În testele pe animale, este de cel puțin 4 ori mai puternic. La oameni, se pare că este de aproximativ două ori mai eficient, cu o durată de două ori mai mare. [190] Ca și alți acizi arii, este foarte legat de proteinele plasmatice ca metabolitul său deacilat. Este comercializat sub formă de tablete (250 și 500 mg) pentru tratarea durerii ușoare până la modcrate și a PR și OA.

JV-Arylanthranllllc Acizi

Unul dintre primele progrese în căutarea gesicilor anale nenarcotice a fost centrat în acizii N-arilantranilici. Caracteristica lor remarcabilă este că sunt în primul rând AINS. iar în al doilea rând, unele posedă proprietăți analgezice.

Mefenamk Adaugă. Acid mefcnamic. Acidul W-2,3-xililantranilic (Ponstel), apare ca o pulbere cristalină de culoare albă care este insolubilă în apă și ușor solubilă în alcool. Se pare că este primul analgezic antiflogistic autentic descoperit de la aminopirină. Deoarece se crede că aspirina și aminopirina își datorează eficacitatea analgezică de uz general unei combinații de efecte periferice și centrale." [1,] o mare varietate de acizi arilantranilici au fost testați pentru activitate antinociceptivă (analgezică) dacă au prezentat o acțiune antiinflamatoare semnificativă. Combinația dintre ambele efecte este un compus rar. Capacitatea de a bloca prostaglandin-sintetaza Nu a fost observată nicio relație cu distribuția plasmatică a lipidelor , coeficientul de partiție sau pK„. Cititorul interesat va găsi, totuși, informații suplimentare despre activitățile antibradikininei și anti-eritem UV ale acestor compuși, împreună cu speculații asupra unui situs receptor, în literatură." [2]

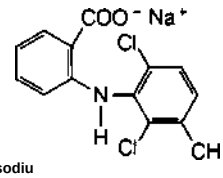


(a) R, = $_{CH3}$. X = CH R $_{?}$ = H
(b) R, - H. R $_{?}$ = CF $_{3}$ X = CH

Acidul mefcnamic în doză de 250 mg este superioară 6(X) mg de aspirină ca analgezic, iar dublarea dozei crește brusc eficacitatea acestuia. [191] Un studiu care a examinat acest medicament în raport cu sângerarea gastrointestinală a indicat o incidență mai mică a acestui efect secundar decât cea prezentată de aspirina. [194] Diaree, senzație de drow. și durerile de cap au însoțit utilizarea acestuia. Posibilitatea apariției unor tulburări de sânge a determinat limitarea administrării acestuia la 7 zile. Nu este recomandat copiilor sau in timpul sarcinii. A fost aprobat pentru utilizare în tratarea dismenoreei primare (DP). despre care se crede că este cauzată de concentrații excesive de prostaglandine și endoperoxizi.

Medofenamat de sodiu. Meclofenamat de sodiu, de diu <V-(2,6-diclor-m-tolil)antranilat. McClomcn. este

disponibil în capsule de 50 și 100 mg pentru utilizarea în tratamentul RA acută și cronică. Cele mai semnificative efecte secundare sunt gastrointestinale, inclusiv diareea.

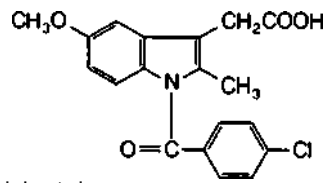


Meclofenamat de sodiu

Aryiacetlc AcM Derivatives

Grupul de agenți derivați ai acidului arilacetic a primit cea mai intensă atenție pentru noii candidați clinici. Ca grup, ei prezintă o potență analgezică ridicată pe lângă activitatea lor antiinflamatoare.

Indometacin, USP. Indometacina, acidul l-(p-clorobcn-zoil)-5-mctoxi-2-metilindol-3-actic (Indocin), apare ca o pulbere cristalină de culoare galben pal până la galben-brun, care este solubilă în etanol și acetonă și practic insolubilă în apă. Este instabil în soluție alcalină și lumina soarelui. Prezintă polimorfism; o blană se topește la aproximativ 155°C. iar celălalt la aproximativ I62°C. Poate apărea ca un amestec în ambele forme, un interval de topire între aceste puncte de topire.



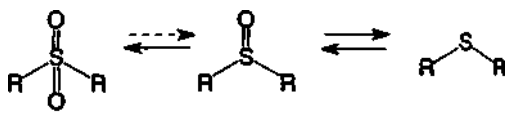
indometacina

De la introducerea sa în 1965. a fost utilizat pe scară largă ca analgezic

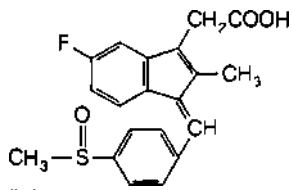
antiinflamator în PR. spondilită și OA. iar într-o măsură mai mică în gută. Deși atât activitățile sale analgezice, cât și cele antiinflamatorii sunt bine stabilite, se pare că nu este mai eficientă decât aspirina. [195]

Cele mai frecvente efecte secundare sunt suferința gastrică și cefaleea. De asemenea, a fost asociat cu ulcerații peptice, tulburări de sânge și posibile decese. Efectele secundare par a fi legate de doză și uneori pot fi reduse la minimum prin reducerea dozei. Nu este recomandat pentru utilizare la copii din cauza posibilei interferențe cu rezistența la infecții. La fel ca mulți alți compuși acizi, circulă legat de proteinele din sânge, necesitând astfel prudență în utilizarea concomitentă a altor medicamente care leagă proteinele. Indometacina este recomandată numai pentru pacienții care nu pot tolera aspirina și în locul fenilbutazonei în terapia de lungă durată, pentru care pare a fi mai puțin periculoasă decât corticosteroizii sau fenilbutazona.

Sulindac, USP. Sulindac. Acid (Z)-5-fluuru-2-metil-l-[[p-(mctilsulfinil)fenil|mctylcne|-IH-inden-3-actic (Clinoril). apare sub formă de cristale galbene solubile în soluții alcaline, dar insolubile în soluții acide. Medicamentul atinge nivelul maxim de sânge în 2 până la 4 ore și suferă un metabolism complicat, reversibil, după cum urmează:



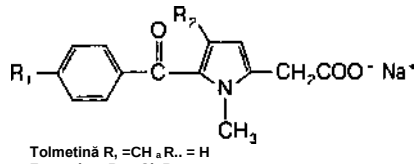
Sulfinilul părinte are un timp de înjumătățire plasmatică de 8 ore, iar cel al metaolitului sulfurat activ este de 16,4 ore. Sulfoxidul mai polar și mai inactiv este practic singura formă creată. Timpul lung de înjumătățire se datorează recirculării entcrohepatice extinse. [l, *] Numai specia sulfura inhiba prostaglan din sintetaza in vitro. Deși aceste forme sunt foarte legate de proteine, medicamentul nu pare să afecteze legarea anticoagulantelor sau hipogliecmicelor. Administrarea concomitentă de aspirin este contraindicată deoarece reduce considerabil concentrația de sulfuri.



Sulindac

Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cu antecedente de ulcere. Au fost observate sângerări gastrice, greață, diaree, amețeli și alte reacții adverse, dar cu o frecvență mai mică decât în cazul aspirinei. Sulindac este recomandat pentru RA. OA. și spondilită anchilozantă într-o doză de 150 până la 200 mg, de două ori pe zi. [97, IB] Este disponibil sub formă de tablete (150 și 200 mg).

Tolmetină de sodiu, USP. Tolmctin de sodiu. 1-metil-5-(p-to!uoy1)pirrul-2-actat dihidrat de sodiu. McN-2559 (Tolcctin). este un derivat al acidului arilacetic cu un pirol a« gruparea arii. Acest medicament este absorbit rapid, cu un timp de înjumătățire plasmatică relativ scurt (1 oră). Este recomandat pentru utilizare în tratamentul RA acută și cronică. Împărtășesc efecte adverse similare, dar mai puțin frecvente, cu aspirina. Nu potentează medicamentele asemănătoare cumarinei și nici nu modifică nivelurile sanguine de sulfoniluree sau insulină. Ca și alte medicamente din această clasă, inhibă prostaglandin sintetaza și scade nivelul de PGE în sânge.

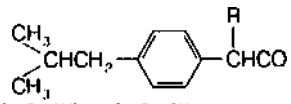


Tolmetină R, =CH a R.. = H
Zomepirac R, = Cl. R ; , = CH3

Disponibil sub formă de tablete (200 și 600 mg) și o capsulă (400 mg), o duse uf 400 mg de 3 ori pe zi, cu un maxim de re 2.000 mg. este recomandat. Studiile clinice indică o doză zilnică uzuală de uf 1.200 mg este comparabilă în relief cu 3,9 g ci aspirină și 150 mg indumcthacin pe zi. [199]

Ibuprofen, USP. Ibuprufcn. Acidul 2-(4-isubutilfenil)propinic (Motrin. Advil. Nuprin), a fost introdus în clinică.

Practică calcă la urma unor studii clinice extinse. Se pare că puteți fi comparabil cu aspirina în tratamentul RA. cu o incidență mai mică a efectelor secundare. [303] A fost, de asemenea, aprobat pentru utilizare în PD.



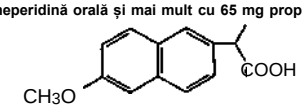
ibuleriac R = H Ibuprofen R = CH.,

În această serie de compuși, potența a fost îmbunătățită prin introducerea grupării a-metil pe fragmentul de acid acetic. Precursorul ibufenac (R = H), care a fost abandonat din cauza hepatotoxicității, a fost mai puțin puternic. Mai mult, activitatea rezidă în izomerul (JX +), nu numai în ibuprofen, ci în întreaga serie de acid arilacctic. Mai mult, acești izomeri sunt inhibitori puternici ai prostaglandinei sin tetazei. [11 ' 1] Doza recomandată este de 400 mg. Ibuprofenul este, de asemenea, disponibil fără prescripție medicală sub formă de tablete de 200 mg.

Naproxen, USP. Naproxen. Acidul (+)-6-metoxi-o-metil-2-naftalenacetic (Anaprux, Naprosyn), apare sub formă de cristale albe până la aproape albe, care sunt puțin solubile în soluții acide, liber solubile în soluții alcaline și foarte solubile în soluții organice sau lipidice. După administrare orală . este bine absorbit. dând niveluri de vârf în sânge în 2 tu 4 ore și un timp de înjumătățire de 13 ore. Un nivel sanguin la starea de echilibru este de obicei atins după patru până la cinci doze. Naproxenul se leagă foarte mult de proteine și înlocuiește medicamentele legate de proteine. Dozele acestora trebuie ajustate în consecință.

CAP 3

Naproxenul este recomandat pentru utilizare în artrita reumatoidă și suflată. Prezintă o activitate analgezică bună - 400 mg, comparabilă cu 75-150 mg uf meperidină orală și mai mult cu 65 mg propoxifen și 325 mg uf



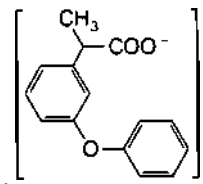
Naproxen

aspirină plus 30 mg uf codeină. O doză de 220 până la 330 mg este comparabilă cu 61)0 mg de aspirină singură. Se pare că produce amețeli, somnolență și greață, cu menționarea rar a iritației tractului gastro-intestinal. La fel ca aspirina, inhibă prostaglandinele jnthcta.se și prelungește timpul de coagulare a sângelui. Nu este recomandat femeilor însărcinate sau care alăptează sau copiilor sub Ib? [14] Il este, de asemenea, disponibil ovcr-lhe-counlcr sub formă de comprimate de 200 mg iAleve).

ftnoprofen calciu, USP. Fenoprofen calciu, acid *a*- inclhil-3-fenuxibenzencacetic dihidrat calciu ■Nalfon). apare ca o pulbere cristalină albă care este ușor stabilă în Waler, solubilă în alcool și insolubilă în benxne. Il este absorbit rapid pe cale orală, atinge nivelurile maxime din sânge în 2 ore și are un timp de înjumătățire plasmatică evitată (3 ore), iii se leagă foarte mult de proteine ca ceilalți acizi acilacelici și este necesară prudență atunci când este utilizat concomitent cu hidan->is. sulfonamide și sulfoniluree. Ii împărtășește multe dintre ■.efectele adverse comune acestui grup de medicamente, cu

diol (Tonidol), este un analgezic puternic AINS, indicat pentru tratamentul durerii acute moderat severe. Din cauza unui număr de reacții adverse potențiale, administrarea acestuia nu trebuie să depășească 5 zile. Tratamentul se inițiază de obicei prin administrare intravenoasă (30 mg) sau intramusculară (60 mg), analgezia menținută prin doze orale inițiale de 20 sau 30 mg. urmat de 10 mg la fiecare 4 până la 6 ore.

sângerări gastro-intestinale, ulcere, dispepsie, greață, somnolență . iar amețelile au repus cu o incidență mai mică decât cu aspirina. Inhibă prostaglandin sintetaza. [305]



Fenoprolen

Disponibil sub formă de capsule (200 și 300 mg) și comprimate (600 mg), se recomandă pentru RA și OA în doze divizate de 4 ori pe zi pentru maximum 3.200 mg/zi. Trebuie luat cu cel puțin 30 de minute înainte de 2 ore după masă. Nu este încă recomandat pentru gestionarea crizelor acute. Dozele de 2,4 g pe zi sunt comparabile cu 3,9 g pe zi de aspirină în artrită. Pentru ameliorarea durerii. 400 mg au dat rezultate similare cu 650 mg de aspirină. [30 *']

Ketoprofen. Ketoprofen. Acidul 3-bcnzuil-a-melhylbcnzene- acetic, ///-acidul benzoilhidratropic (Orudis), este strâns legat de fenoprofen ca structură, proprietăți și indicații. Are o incidență redusă a efectelor secundare și a fost aprobat pentru vânzare fără rețetă (Orudis KT. Actron). Este disponibil sub formă de capsule și tablete (25 și 50 mg), cu o doză zilnică recomandată de 150 până la 300 mg împărțită în trei sau patru doze. Este disponibil și sub formă de capsule cu eliberare prelungită (100, 150 și 200 mg).

Flurbiprofen, USP. Flurbiprofen, acid (±)-2-(2-fluor-4-bifenilDpropinic (Ansaid. Ocufen) este un alt analog al acidului hidrotrop care este utilizat în tratamentul acut pe termen lung al RA și OA. Este disponibil sub formă de comprimate (50 și 100 mg), cu o doză recomandată uf 20,4 ori pe zi, împărțită în 30 200 mg pe zi.

Diclofenac potasiu și sodiu. Diclofenac so dium. [o-(2,6-dicluroanilino)fenil]acetat de sodiu (Vul- laren). este indicat pentru tratamentul pe termen scurt și lung al RA. OA. si spondilita anchilozanta. Sarea de potasiu (Cataflam). care acționează mai rapid, este indicat pentru gestionarea durerii acute și a PD. Sarea de sodiu este disponibilă sub formă de tablete cu eliberare întârziată (25, 50, 75 și 100 mg), cu o doză zilnică recomandată de 100 până la 2 (X) mg în doze divizate. Sarea de potasiu este disponibilă sub formă de lahlet (50 mg), cu o doză recomandată de 50 mg de 3 ori pe zi.

Nabumetonă. Nabumctone. 4-(6-metoxi-2-naftil>- 2-butanonă (Relafen), servește ca promedicament pentru metabolitul său activ . Acid 6-metoxi-2-naftilacetic. La fel ca celelalte medicamente cu acid arilacetic, este utilizat pentru a evita tratamentul pe termen lung al RA și OA. Este recomandat în doză unică (50 mg) și în doză unică (50 mg pe zi). de 1.000 mg.

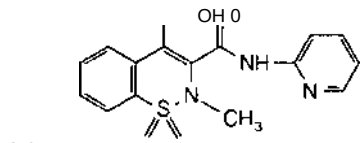
Ketorolac Trometamina. Ketorolac trometamina, (±)-benzuil-2,3-dihidro-1//-pirrulizinc-1 -compus acidului carbuxilic cu 2-amino-2-(hidroximetil)-l,3-propan-

Etodolac. Etodolac. Acid 1,8-dictil-1.3.4.9-tctrahidropirano|3.4-A|indol-1-acetic (Lodine). posedă un inel in dole ca porțiune arii a acestui grup de medicamente AINS. Împărtășește multe dintre proprietățile acestui grup și este indicat pentru gestionarea pe termen scurt și lung al durerii și OA. Este disponibil sub formă de capsule (2(K) și 3(X) mg), comprimate (400 și 500 mg) și comprimate cu eliberare prelungită (400,5(X) și 600 mg), cu o doză

zilnică recomandată de 8(X) până la 1200 mg în doze divizate.

Oxaprozin. Oxaprozin. Acid 4,5-difcnil-2-oxazolcpropionic (Daypro). diferă de ceilalți membri ai acestui grup prin faptul că este un derivat al acidului arilpropionic. Împărtășește aceleași proprietăți și efecte secundare ale altor membri din acest grup. Il este indicat pentru managementul pe termen scurt și lung al OA și RA. administrat în doză unică de 1.200 mg. Este disponibil sub formă de comprimate de 6(X)-mg.

Piroxicam, USP. Piroxicam. 4-hidroxi-2-mtil-N-2-pirididă 1-2//-1,2-benzotiazinc-3-carhoximidă l. l-dioxid (Feldcnc). reprezintă o clasă de inhibitori acizi ai prostaglandinei sintetazei, deși nu antagonizează POE; direct. [2] " [7] Acest dntg are o acțiune foarte lungă, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 50 de ore, necesitând astfel o doză de doar 20 până la 30 mg o dată pe zi. Se raportează că dă rezultate similare cu cele de la 25 mg de indometacin sau 4(X) mg de ibuprofen de 3 ori pe zi. [20] * [2m]



Piroxicam

Meloxicam. Ca piroxicam în structură, meloxicam. 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazoil)-2//-1,2-benzo-tiazinc-3-carboxamidc 1,1-dioxid (Mobic). este, de asemenea, indicat pentru utilizare în OA. De asemenea, are un timp de înjumătățire relativ lung de 15 până la 20 de ore. Disponibil sub formă de comprimat de 7,5 mg, doza recomandată este de 7,5 mg/zi. cu maxim 15 mg/zi.

Celecoxib. Primul dintre medicamentele inhibitoare de COX-2 care va fi comercializat, cclccoxib. 4-| 5-(4-mtilfenil)-3-(tritluorofc-nil)-1 W-pirazol-1 -il|henzcnesulfonamidă (Cclehrex). a fost aprobat pentru utilizare în RA și OA. cu o doză de 100 sau 2(X) mg de două ori pe zi pentru RA și 200 mg/zi pentru OA într-o singură doză de 200 mg sau l(X) mg de două ori pe zi. De asemenea, a fost aprobat pentru reducerea numărului de polipi adenomatoși colorectali în polipoza adenomatoasă familială (FAP). Este disponibil sub formă de comprimate de l(X) și 200 mg.

Rofecoxib. Rofecoxib. 4-|4-(melilsulfinil)fenil|-3-fcnil-2(.W)-funinonc (Vioxx). este un inhibitor de COX-2 cu o potență mai mare și un timp de înjumătățire mai lung decât celecoxib (17 față de 11 ore). Este aprobat pentru utilizare în OA. durere acută și PD. cu o doză de 12,5 mg/zi și maxim 25 mg/zi pentru OA. și o doză unică de 50 mg pe zi recon- mendată timp de maximum 5 zile pentru durere acută și PD. Il este disponibil sub formă de tablete (12,5, 25 și 50 mg) și suspensii (12,5 și 25 mg/mL).

Valdecoxib. Introdus la sfârșitul anului 200). inhibitorul COX-2 valdccoxib. 4-(5-mctyl-3-phcnylisoxazol-4-il|-bcn-zencsulfonamidă (Bextra). a avut aceleași utilizări aprobate ca celecoxib și rofecoxib. cu o doză recomandată de 10 mg/zi pentru RA și OA și 40 mg pentru PD. Este disponibil sub formă de comprimate de 10- și enzime Several în alte CO2()2-mg. inhibitorii sunt în curs de investigare și studii clinice, inclusiv etoricoxib foarte specific și parecoxib parenteral.

Derivați de anilină și p-amlnofenol

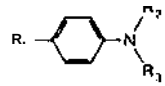
Introducerea derivaților de anilină ca analgezice se bazează pe descoperirea de către Cahn și Hepp, în 1886. că anilina (C-1) și acctanilida (C-2) (Tabelul 22-7) au ambele proprietăți antipiretice puternice. Originea acestui grup din anilină a făcut ca acestea să fie numite „analgezice pentru gudron de cărbune". Actanilid a fost introdus de către acești lucrători din cauza toxicității cunoscute a anilinei în sine. Anilina duce la formarea methemoglobinei, o formă de hemoglobină care nu poate funcționa ca purtător de oxigen. Derivații acil ai anilinei s-au considerat că își exercită efectele analgezice și antipiretice, fiind mai întâi hidrolizați la anilină și acidul corespunzător, după care anilina a fost oxidată la p-aminofenol (C-3). Acesta este apoi excretat în combinație cu acid glucuronic sau sulfuric.

Derivații de anilină nu par să acționeze asupra cortexului creierului: impulsul durerii pare să fie interceptat la nivelul hipotalamusului, unde se află și centrul termoreglator al corpului. Nu este clar dacă acesta este locul activității lor, deoarece cele mai multe dovezi sugerează că aceștia acționează la microctorii periferici. Sunt eficiente în readucerea persoanelor febrile la temperatura normală. Temperatura normală a corpului nu este afectată de administrarea acestor medicamente. Din grupul analgezic antipiretic, derivații de anilină au activitate antiinflamatoare mică sau deloc.

Tahle 22-7 prezintă unele dintre tipurile de derivate de anilină care au fost fabricate și testate în trecut. În general, orice tip de substituție pe gruparea amino care îi reduce bazicitatea îi scade și activitatea fiziologică. Acilarea este un tip de substituție care realizează acest efect. Acctanilid (C-2) în sine, deși este cea mai mare parte a derivaților acilați, este toxic în doze mari, dar atunci când este administrat în doze analgezice, este probabil fără efecte semnificative. Formanilkl (C-4) este ușor hidrolizat și prea iritant. Omologii superiori ai acctanilidului sunt mai puțin solubili și. prin urmare, lex- activă și mai puțin toxică. Cele derivate din acidul aromatic (cg. C-5) sunt practic fără efecte analgezice și antipiretice. Unul dintre acestea, salicilanilida (C-6). este folosit ca un fungicid și agent antimildcw. Exalgin (C-7) este prea toxic.

Anilinele hidroxilate *(o. tn. p).* cunoscuți sub numele de aminofenoli, sunt considerabil mai puțin toxici decât anilina. Compusul *para* (C-3) prezintă un interes deosebit din l«i>

TABELUL 22-7 Câteva analgezice legate de anilină



Compound	Structura Ri	Ra	Ra	Name
C-l	— H	— H	— H	Aniline
C-2	— H	— H	-C—CHj II 0	Acetanilid
C-3	— Oh	— H	— H	p«Aminofenol
C-4	— H	— H	— C — H	Formanilidă
C-5	— H	— H		Benzanilid
C-6	— H	— H	ii / °HO^	Salicilanilida (nu este un analgezic, dar este un agent antifungic)
C-7	— H	-CH,	—c— CAP 3 8	Exalgin
C-8	— Oh	— H	—c— CAP 3 II 0	Acetaminofen
C-9	-OCH 3	— H	— H	Anisldine
C-10	-OC,H 5	— H	— H	Fenolidină
C-lt	-OC,H 6	— H	-C-CH. 0	Fenacetină
C-12	— OC ? H,	— H	—C-CHCH 3 il I 0 OH	Lactilfenelidină
C-13	—OCJH^	— H	—C—CH-NH, II ' 0	Phonocoll
C-14	-OC,H 5	— H	—c— CH~OCH 3 II 0	Kriolina
C-15	„OC— CH1 0	— H	-Ç-CH, 0	p-Acetoxiacotanllld
C-16		— H	— C—CH a II 0	Phenelsal
C-17	OH -OCH,CH,OH	— H	0	Portonal

puncte de vedere: și anume, este produsul metabolic sau anilina și este cel mai puțin toxic dintre cei trei aminofcnoli posibili. De asemenea, are o puternică acțiune antipiretică și analgezică. Cu toate acestea, este prea toxic pentru a servi ca medicament și, prin urmare, s-au încercat numeroase modificări. Una dintre primele a fost acetilarea grupării amină pentru a furniza W-actil-p-aminofenol (acetaminofen) (C-8). un produs care a reținut o bună măsură a activităților dorite. O altă abordare a detoxicației p-aminofenolului a fost eterincarea grupului fenolic. Cele mai cunoscute dintre acestea sunt anisidinc (C-9) și phcnctidina (C-IO). care sunt eterii metilici și, respectiv, etilici. Cu toate acestea, o grupare amino liberă din acești compuși, deși promovează o acțiune antipiretică puternică, a favorizat și formarea methemoglobinei. Singurele excepții de la aceasta au fost compușii în care o grupare carboxil sau o grupare de acid sulfonic a fost substituită pe nucleul benzenului. În acești compuși însă, efectul antipiretic a dispărut și el. Aceste considerații au condus la prepararea eterilor alchilici ai W-acetil-p-aminofenolului. dintre care eterul etilic a fost cel mai bun și este cunoscut sub numele de fenacetin (Cl 1). Homologii de metil și propil au fost indezirabili din punctul de vedere al provocării de vomă . salivație, diureză și alte reacții. Alchilarea azotului cu o grupare metil potenteaza actiunea analgezica dar. din nefericire, are o actiune foarte iritante asupra membranelor mucus.

Molecula de phcnacctin a fost modificată prin schimbarea grupării acil de pe azot, cu rezultate uneori benefice. Printre acestea se numără lactilfenetidina (C-l2). fenocol (C-13). și kryoftne (C-14). Niciuna dintre acestea, însă, nu este în uz curent.

Schimbarea grupării eterice a fenacetinei într-un derivat de tip acil nu a avut întotdeauna succes. p-Acetoxiacetanilida (C-15) are aproximativ aceeași activitate și dezavantaje ca și fenolul liber. Esterul salicilic (C-16). cu toate acestea, prezintă o toxicitate redusă și activitate antipiretică crescută. Pertonal (C-17) este un tip oarecum diferit în care glicolul a fost utilizat pentru a crifica gruparea hidroxil fenolic. Este foarte asemănător cu phcnacctina. Niciuna dintre acestea nu se află în prezent pe piață.

Relativ la soarta la oameni a tipurilor de compuși tocmai discutate. Brodie și Axelrod [21] ''' [11] ' subliniază că actanilid și phcnacctin sunt metabolizate pe două căi diferite. Acctanilid este metabolizat în primul rând în W-acctil-p-aminofenol și acetaminofen și doar o cantitate mică în anilină, despre care au arătat că este precursorul compusului melamine . în cea mai mare parte acetamină , în timp ce o cantitate mică este convertită prin deacetilare, de asemenea, responsabilă pentru formarea de methemoglobină , se crede că acetaminofenul este responsabil pentru activitatea analgezică.

Acetaminofen, U5P. Acetaminofen. V-acetil-p-aminofcnol. 4-hidroxiacetanilida. APAP (Panado. Tempra. Tylenol, etc.), poate fi preparat prin reducerea p-nitrofenolului în acid acetic glacial, acetilarea *p*-aminofenolului cu anhidridă acetică sau cetenă sau din hidrazonă *p-hidroxi-acetofenonc.* Apare ca un alb, mai puțin miros. pulbere cristalină ușor amară. Este ușor solubil
în apă și eter și este solubil în apă clocotită (1:20). alcool (1:10). și hidroxid de sodiu TS

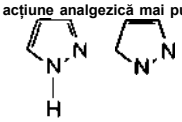
Actaminofenul are activități analgezice și antipiretice comparabile cu cele ale acctanilidului și se utilizează în aceleași condiții. Își exercită efectele prin inhibarea enzimei ciclooxi genaza la nivel central, dar are un efect foarte mic pe aliat periferic. Deși are aceleași efecte toxice ca și - capacul acetani. acestea apar mai rar și sunt mai puțin severe: de aceea, este considerată mai sigură. Ar trebui recunoscute mai multe măsuri de precauție . cu toate acestea, inclusiv să nu depășească dozele recomandate și riscul de toxicitate hepatică la alcoolicii cronici.

Este disponibil în mai multe forme fără prescripție medicală și. de asemenea, este comercializat în combinație cu aspirină și cofeină (Excc-drin. Vanquish).

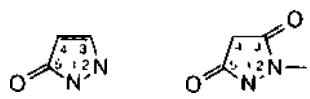
Pirazolonă și derivați de pirazolidInedionă

Compusul simplu dublu nesaturat care conține lwo azot și trei atomi de carbon în inel, cu atomii de azot învecinați, este cunoscut sub numele de *pirazol.* Produșii de reducere, denumiți ca și alte inele de cinci atomi, sunt pirazolina și pirazolidina. În medicină sunt utilizate mai multe produse de substituție cu pirazolină . Multe dintre acestea sunt derivați ai 5-pirazolonei. Unele pot fi legate de 3,5-pirazolidinedionc

Ludwig Knorr, un elev al lui Emil Fischer, în timp ce căuta antipiretice de tip chinolină, în 1884. a descoperit 5-pirazolona cunoscută acum ca *antipirină.* Această descoperire a inițiat începuturile marii industrii germane de droguri care a dominat domeniul timp de aproximativ 40 de ani. Knorr, deși la început a crezut în mod eronat că are un compus de tip chinolină, și-a recunoscut curând eroarea, iar compusul a fost interpretat corect ca o pirazolonă. În decurs de 2 ani, proprietățile analgezice ale acestui compus au devenit evidente când au început să apară rapoarte favorabile în literatură, în special cu referire la utilizarea sa în durerile de cap și giasurile neuronale. De atunci, și-a păstrat o parte din popularitatea ca analgezic, deși utilizarea sa ca antipiretic a scăzut constant. De la introducerea sa în medicină, au existat mai mult de 1.000 de compuși fabricați în efortul de a găsi alții cu acțiune analgezică mai puternică combinată cu toxicitate. Au fost făcute multe modificări ale părului compus de bază. Puținele derivate și modificări de pe piața lk sunt enumerate în Tabelele 22-8 și



Pyrazole Pyrazoline Pyrazolidine

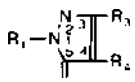


5-Pyrazolone 3.5-Pyrazolidinedione

22-9. Fenilbutazona, deși este analgezică în sine, a fost dezvoltată inițial, fiind un agent solubil pentru aminopirincul insolubil. Acum este folosit pentru ameliorarea multor forme de artrita, capacitate in care reduce si umflarea si spasmele printr-o actiune antiinflamatoare.

TABELUL 22-8 Derivați ai 5-pirazolului

R,



Compus	Structura
Nume proprietar **R, R 2 R, R.**	
Antipirină ***Ptienazona***	-C6H , -CH3
Aminopirină ***Amidopirină***	- CO H S -CH , -CH3 -H
Dioyrone ***Meiïiampytone***	— CH3 -NICHj),
	— CHJ — NCH_2SO_3Na in.,

Antipirină, USP. **Antipirină. 2,3-dimetil-l-fcnil-1 pirazolin-5-onc, fenazonă. a fost unul dintre primele medicamente importante care au fost produse (1887) pe cale sintetică. Antipirina și mulți compuși înrudiți sunt preparați prin condensarea derivaților de hidrazină cu diverși esteri. Antipirina în sine este preparată prin acțiunea etil-acetatc asupra fenilhidrarinei și metilarea ulterioară.**

Se compune din cristale incolore, inodore sau o pulbere albă . cu gust usor amar. Este foarte solubil în apă, alcool sau cloroform și mai puțin în eter. Soluția sa apoasă este neutră față de hârtia de turnesol. 11 este totuși de natură bazică, ceea ce se datorează în primul rând azotului din poziția 2.

Local, antipirina exercită o acțiune paralizantă asupra nervilor senzitivi și motori, rezultând o anumită anestezie și vasoconstricție . și, de asemenea, exercită un efect antiseptic slab. Sistemic . produce rezultate care sunt foarte asemănătoare cu cele ale acetanilidei. deși sunt de obicei mai rapide. Este ușor absorbit după administrare orală, circulă liber și este excretat în principal prin rinichi fără a fi modificat chimic. Orice temperatură anormală scade rapid

TABELUL 22-9 Derivați ai 3,5-pirazolidindionei

Compound ***Proprietary Name***	Structura R, _____Rj	
	— C_6H_6	— C.Hjn)
	— C6H . (0H)(p)	-C<H,(n)
'isnylbulazone ***Azolid. Butazolidin***	**printr-un mecanism necunoscut, de obicei atribuit unui efect asupra centrului de reglare termică mediat de serotonină al sistemului nervos. Are o activitate antiinflamatoare mai mare decât aspirina, fenilbutazona și indometacina. De asemenea, reduce percepția asupra durerii de anumite tipuri, fără nicio**	
Oxypnenbulazone ***Oxalid. Tandearil***		

alterare a funcțiilor centrale sau motorii, care diferă de efectele morfinei. Foarte des produce simptome neplăcute și posibil alanning, chiar și în doze mici sau moderate. Acestea sunt amețeli, somnolență, cianoză, scăderea mare a temperaturii . răceală la nivelul extremităților, tremor, transpirație și erupții morbiliforme sau eritematoase; dozele foarte mari produc asfixie, convulsii epileptice și colaps. Tratamentul pentru astfel de reacții nefavorabile trebuie să fie simptomatic. Este probabil mai puțin probabil să producă colaps decât acetanilid și nu se știe că provoacă granulocitopenia care uneori urmează aminopirinei.

Marele succes al antipirinei în primii săi ani a condus la introducerea a multor derivați, în special săruri cu o varietate de acizi, dar niciunul dintre aceștia nu are niciun avantaj față de compusul de bază. Utilizarea sa este limitată la o combinație cu benzocaină ca picătură pentru ureche. Alte medicamente din acest grup, care au inclus odată aminopirină. fenilbutazonă și oxifenbutazonă. nu mai sunt comercializate. Farmacologia acestor analogi și a altor analogi a fost revizuită pe larg. [2] "■ [2,4]

REFERINȚE

1. **Tinnier. ML; Ann. N Y. Acad. Sei. 51:3. 1948.**
2. **Eislcb. O.. și Schaumann. O.: Disch. Med. Wochenschr. 65:967. 1938.**
3. **Departamentul de Sănătate al SUA. Educație și bunăstare. Comitetul interagenții pentru noi terapii pentru durere și disconfort; Raportați la Casa While. 1979,**
4. **Williams. M.. Kowulik. EA și Anuric. SP: J. Med. Chem, 42: 1401. 1999.**
5. **Bonomi. A, E.. ct al.: J. An). Farmacia. conf. univ. 39:558. 1999.**
6. **Asociația Farmaceutică Americană: Responsabilitățile farmaciștilor în gestionarea opioidelor: o resursă. Washington. DC. Asociația Farmaceutică Americană . 2002.**
7. **Asociația Farmaceutică Americană: Atingerea rezultatelor terapeutice optime cu analgezice fără prescripție medicală. Washington. DC. Asociația Farmaceutică Americană. 1996.**
8. **Mic. LF. Eddy. NB. Mosettig. E.. și Himmelsbach. CK: Studii asupra dependenței de droguri. Supl. 138 la Rapoartele de sănătate publică. Washington. DC. Supcrintcndcni de Documente. Imprimarea Guvernului SUA a Ticc. 1938.**
9. **Eddy. NB. Halbach. H.. și Braenden. JO: Bull. OMS 14:353. 1956,**
10. **Barză. G.. și Bauer. Eu..: J. Am. Chern. Soc. 75:4373. 1953.**

IL US Patent 2.831.531. Chcm. Abstr, 52:13808. 1958.

12. **Rapaport. H., Baker. DR. și Reist. H N.: J. Org. Chern. 22:1489. 1957.**
13. **Chadha. DOMNIȘOARĂ. Rapoport. H.: J. Am. Chim. Soc. 79:5730. 1957.**
14. **Okun.R.. și Elliott. HW: J, Pharmacol. Exp. Acolo. 124:255. 1958.**
15. **Seki. L. Takagi. H.. și Kobayashi. S.: J. Pharm. Soc. Jpn. 84:280. 1964.**
16. **Găleată!. WR. Farquharson, ME. și Haining. CG: J. Pharm. Pharmacol. 16:174. 1964.**
17. **Bentley. KW. și Hardy. D. G,: Proc, Chim. Soc. 220. 1963.**
18. **Lister. R. E,; J. Pharm. Pharmacol. 16:364. 1964.**
19. **Bentley. K. W„ și Hardy. DG: J. Am. Chem, Soc. 89:3267. 1967.**
20. **Telford. J.. Papadopoulos, CN. și Keats. AS: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 133:106. 1961.**
21. **Portile. M.. și Montzka. TA: J. Med. Chim. 7:127, 1964.**
22. **Schaumann. O.: Arh. Exp, Pathol. Pharmakoi. 196:109. 1940.**
23. **Bergel. F,. și Morrison. AL: Î. Rev. (Londra.) 2:349. 1948.**
24. **Jensen. KA. Lindquist. F.. Rckling. E . și Walffbrundt. CG: Dan. Tidsskr. Formă. 17.173. 1943; prin Chem. Abstr. 39:2506. 1945.**

25. Lee, J.. Ziering. A.. Berger. L.. şi Heineman. S'. I).: Jubilee Vo- lumc-Emil Burell. Basel. Reinhardt. 1946. p. 267
26. Lee. J.. Ziering. A.. Berger. Eu... şi Heineman. S D.: J. Org. Chim. 12:885. «94. 1947.
27. Berger. Eu... Ziering. A.. Lee. J.: J. Org. Chim. 12:904, 1947.
28. Ziering. A. şi Lee. J.: J. Org. Chim. 12:911, 1947.
29. Janssen. PAJ şi Eddy, NB. J Med. Farmacia. Chim. 2:31. I960.
30. Lee. J.: Analgezice: B. Structuri parţiale legate de morfină. În American Chemical Society: Medicinal Chemistry, voi. I. New York. John Wiley & Sons. I95L p. 438-466.
31. Beckett. AH. Casy. AE şi Kirk. G.: J. Med. Farmacia. Chim. I: 37. I95'>.
32. Bell, KH. si Portoghesc. PS; J. Med. Chim. 16:203, 589. 1973.
33. Clopot. KH. si Portoghesc. P S.: J. Med. Chern. 17:129. 1974.
34. Groeber, WR. et ul.: Obstet. Ginecol. 14:743, 1959.
35. Eddy. N B.: Chem Ind. (Land.) 21 noiembrie:1462. 1959.
36. Fraser. HF. şi Isbell. H.: Taur. Narv. 13:29. 1961.
37. Janssen. PAJ, el al.: J. Med. Phann. Chim. 2:271, I960.
38. Stuhl, KD. et al.: Eur. J. Pharmacol. 46:199. 1977.
39. Blicke. FE şi Tsao. E.. J. Am. Chim. Sue. 75:3999, 1953.
40. Cass. I.. J., ci al.: JAMA 166:1829. 1958.
41. Batterham. RC, MouratolT, GJ şi Kaufman. J. E: Am. J. Med. Sei. 247:62. 1964.
42. Finch. J S.. şi DcKornfeld. TJ: J. Clin. Pharmacol. 7:46. 1967.
43. Yelnosky. J. şi Gardocki. J. F/. Toxicol. Appl. Pharmacol. 6:593. 1964.
44. BockmuehL M.. şi Ehrhart. G.: Brevet german 711.069
45. Kleidern. E. C . Orez. JB. şi Cucerirea. V : Activităţi farmaceutice la Uzina I G. Furbcnindustrie. Höchslam-Main. Germania. Raport 981. Washington. DC. Oficiul Consiliului pentru Publicaţii. Departamentul de Comerţ, 1945.
46. Scon. CC. şi Chen. KK: Fed. Proc. 5:201. 1946-
47. Scott. CC. şi Chen. KK: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 87:63. 1946.
48. Eddv. NB. Touchbcrrv. C.. şi Lieberman. J.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 98:121. 1950.
49. Janssen. PAJ, si Jagcncau. AH: J. Pharm. Pharmacol. 9:381, 1957.
50. Janssen. PAJ şi Jageneau. AH: J. Pharm. Pharmacol. 10:14. 1958.
51. Janssen. PAJ: J. Am. Chim. Soc. 78:3862. 1956.
52. Cass, LJ şi Frederik. WS: Antibiot. Med. 6:362. 1959.
53. Blaine. J. şi Renault. P. tcds.l: Rx 3 TimesAVk LAAM-Mclhadone Alternative. Monografia de cercetare NIDA 8. Washington. DC. DHEW. 1976.
54 Eddy. N. B . Besendorf. H.. şi Pellmont. B.: Taur. Narc. 10:23.1958.
55. DcKornfeld. TJ: Curr. Res. Anesth. 39:430. 1960.
56. Murphy. JG. Ager, JH. şi Muy. EL: J. Org. Chim. 25:1386. 1960.
57. Chignell. CF. Ager. JH, şi mai. El.: J. Med. Chim. 8:235. 1965.
58. Mai. E. L . şi Eddy. NB: J. Med. Chim. 9:851. 1966.
59. Michne. WF. şi colab.: J. Med. Chim. 22:1158. 1979.
60. Arcaş. S.. şi colab.: J. Med. Chim. 7:123. 1964.
61. Cass.LJ.Frederik, WS .and Teodoro, JV: JAMA 188:112.1964.
62. Fraser. HF. şi Rosenberg. DE: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 143: 149, 1964.
63. Lasagna. L.. DcKornfeld. TJ şi Pearson, JW: J. Pharmacol. Exp. Tlier. 144:12. 1964.
64. Houde. R W.; Br. J. Clin. Pharmacol. 7:297. 1979.
65. Harris. DS. et al. Dependenţă de alcool. 61:85. 2000.
66. Martin. WR: Pharmacol. Apoc. 19:463. 1967.
67. Iulius. D.. şi Renault. P. teds.): Antagonişti narcotici: Naltrexonă. Raport de progres. Monografia de cercetare NIDA 9. Washington. DC. DHEW. 1976.
68. Willette. RE (cd.): Antagonişti narcotici: Căutarea preparatelor cu acţiune lungă. Monografia de cercetare NIDA 4. Washington. DC. DHEW. 1975.
69. deStcvens. G. (ed.l: Analgetics New York. Academic Press. 1965.
70. Bracnden. JO. Eddv. NB. şi Halbach. H.: Taur. OMS 13:937. 1955.
71. Leutner. V.: Arzncimittelforschung 10:505, 1960.
72. Janssen. PAJ: Br. J. Anacslh 34:260. 1962.
73. Beckett. AH. şi Casy, AF: Prog. Med. Chim. 2:43-87. 1962
74. Mellet. LIVRE. şi Woods. LA: Prog. Drug Res. 5:156, 1963.
75. Casy. A. E: Prog. Med. Chim. 7:229-284. 1970.
76. kwis, J.. Bentley. K. W.. şi Cowan. A.. Ann. Rev Pharmacol 11:241. 1970.
77. Eddy. N. B.. şi mai. EL: Science 181:407. 1973.
78. Beckett. A. H . Casv. AF. şi Harper. NJ: Farmacia. Pharmacol. 8: 874. 1956.
79. lasagna. L.. şi DcKornfeld. TJ: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 124: 260. 1958.
80. Omul Peşte. J . Hahn. E. F.. şi Norton. B. I.: Nature 261:64. 1976.
81. Wright. W B.. Jr., Bnibander. H. J. şi Hardy. R. A . Jr. J. Am Chim. Soc. 81,1518. 1959.
82. Brut. F.. şi Turrian. H.. Experientia 13-401. 1957.
83. Brut. F.. şi Turrian. H. Fed. Proc. 19:22. IWO
84. Beckett. A. Il.. şi Casy. AF. J. Pharm. Pharmacol 6:986. 1954
85. Beckett. AH: J. Pharm. Pharmacol. 8:848. 860. 1958.
86. Beckett. AH: Phann. J. 256. 1959.
87. jacheta. Y. F.. cl al.: Science 198:842. 1977
88. Portoghesc. P. S.: J. Med. Chim. 8:609. 1965.
89. portugheză. P. S.: J. Pharm. Sei 55:865. 1966.
90. portugheză. P. S.: Acc. Chem Res. 11:21. 1978.
91. Koshland. D. L.. Jr.: Proc. Primul int. Pharmacol. Întâlneşte. 7:161. 1963
92. Belleau. B.: J. Med Chem 7:776. 1964.
93. Martin. WR, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 197:517. 1976.
94. Gilbert. P. E.. şi Martin, WR: J. Pharmacol. Exp. litri. IW. 1976.
95. Beaumont. A. şi Hughes. J.: Anul. Rev. Pharmacol. Toxicol 19 245. 1979.
96. lasagna. L.. şi Beecher. HK J. Pharmacol. Exp Thci. 112:356. 1954.
97. Soulairac. A.. Cahn. J. şi Charpentier. J. teds.t: Durere. Neu M Academic Press, 1968.
98. Willette. R. E.: Am. J. Pharm. Ed. 34:662. 1970.
99. Barnett. G.. Trsic. M.. şi Willette. R. I-., (cds.): Quantitative Saw- lure-Activity Relationships of Analgetics. Antagonişti ai narcoticilor. urJ Halucinogene. Monografia de cercetare NIDA 22. Washington. DC, DHEW. 1978.
100. Arcaş. S.. und Harris, L. S.: Prug. Drug Res. 8:262. 1965.
101. Kutter. E . şi colab.: J. Med. Chim. 13:801. 1970.
102. Portoghesc. P. S.. şi colab.: J. Med. Chim. 14:144. 1971.
103. Portoghesc. P. S.. el al.: J. Med. Chim. 11:219. 1968.
104. Kaufman. JJ, Scnio, N. M.. şi Koski. W. S.: J Med. Chctn I*. 647. 1975.
105. Kaufman, JJ. Kerman. E.. şi Koski. WS: Int. J. Quantum Cher 289. 1974.
106. Loew. G. H. şi Berkowitz. D. S.: J. Med. Chim. 21:101. IW 107. Loew, G. H.. şi Berkowitz. D. S.: J. Med. Chim. 22:603. 1979.
108. Simon. E. J. şi Hiller, JB: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol IS 371. 1978.
109. Goldstein. A.: Life Sei. 14:615. 1974.
110. Goldstein. A.. Lowney. L.L. şi Pal. B. K.: Proc. Natl. Acad. Tu eşti Ü. SA (>8:1742. 1971
111. Simon. EJ. Hiller. JM. şi Edelman. L: Natl. Proc. Arad. Sa U. SA 70:1947. 197 3.
112. Terenius. L.: Acta Pharmacol. Toxicol. 32:317. 1973.
113. Obraznic. C. B.. şi Snyder. S.H .: Science 179:1011. 1973.
114. Kosterlitz, H. W.. şi Walt. A. J: Br. J. Pharmacol. Chemother 3? 266. 1968.
115. Hughes. J.: Bruin Res. 88:295. 1975.
116. Hughes. J.: Ncurusci. Res. Programul Bull. 13:55. 1975
117. Terenius. L.: Ann. Pr. Pharttiacol. Toxicol. 18:189, I97K
118. Goldstein. A.: Science 193:1081. 1976.
119. Kohma. G. B.: Science 205:774. 1979.
120. Gulland şi Robinson: Proc. Manchester Lu. Phil. Soc. 69-79.1925
121. Portile. M.. şi Tschudi. G.: J. Am. Chim. Sue. 74:1109. 1952
122. Portile. M.. şi Tschudi, G.: J. Am. Chim. Sue. 78:1380, 1956.
123. Twycmss. R. G : Int. J. Clin. Pharmacol. 9:184. 1974.
124. Houde. R. W.. şi Wallenstein. S. L.: Procesul verbal al I lih merlin; Comitetul pentru dependenţa de droguri şi narcotice. Consiliul Naţional Re«wl. 1953.
125. Eddy. N. B.. şi Lee, LE; J. Pharmacol. Exp. Acolo. 125:116,1959
126. Weijlard. J. şi Erickson. A. E.: J. Am. Chim. Soc. 64 869. 1942
127. Fraser. HF, şi colab.: J. Pharmacul. Exp. Acolo. 122:359. 1958.
12. 8. Cochin. J.. Axelrod. J.: J. Pliamiucul. Exp. Acolo. 125:105, 1959
129. Ziering. A. şi Lee. J.: J. Org. Chim. 12:911. 1947.
130. Weijlard, J., şi colab.: J. Am. Chim. Sue 78:2342. 1956.
131. Med. Let 19:73. 1977

132. Grău. R. IH Eur. J Clin. Pharmacol. 7:183. 1974.
1. .3. leziune. N. R.. Gardner. J. Il.. şi Stevens. J. R.; J. Am. Chcm. Şase.'. W:2'Ml. 1947.
134. Sclav eliberat. AM: JAMA 197:878. 1966.
135. Med. Lett. 11:97. 1969.
136. Smiths. S. E.: Res. Comun. Chim. Pathol. Pharmacol. 8:575. 1974.
1. 37. Facturari. R. E.. Booher. R.. şi Stmts. S. E.. el al.: J. Med. Chern. 16:305. 197,3.
138. Jaffe. J. H.. Sena). E. C . şi Schuster. CR. el al.: JAMA 222:437. 1972.
139. Gruber. C. M.. şi Bablisti. A.: Clin. Mwrnixol, Titer. 4:172. 1962. 140. Pohland. A. şi Sullivan. Il. R.: J. Am. Chern. Sue. 75:4458. 1953. 141. Med. kll. 20:111. 1978.
14. 2. Pădurea. WH. el al.: Clin. Pharmacol. Thcr. 10:468, 1969
143. Ehmcbo. M., Borens. LO şi Lönroth. V.: Clin. Pharmacol. Thcr. 22:888. 1977.
144. Med. spune. 9:49. 1967.
145. L-am şters> dovadă.
146. Şters în dovadă.
147. Jasinski. D. R.. Martin. WR. şi Sapim. JD; Clin. Pharmacol. Thcr. 9:215, 196«.
148. Con. EJ: Tetrahedron Lett 28:2607. 1973
149. Chatterjie. N., colab.: Drug Metab. Aruncaţi. 2:401. 1974.
150. Balra, VK. Sams. R. A.. Reuniunea. R. H.. şi Malspeis. L.: Acad. Farmacia. Sei. 4:1 1974.
151. Blumberg. H.. şi Dayton. H. B.: În Costerlitt. H.. Villarreal. JE icds,). Acţiunile agoniste şi antagoniste ale analgezicelor narcotice. Londra. Macmillan . 1972.
152. Pădure. J. H. R.. ct al.: J Med. Chcm. 16:897. 1973.
153. Takemori. AEA. Hayashi. (L şi Smiths. S. L: Eur. J. Pharmacol. 20:85. 1972. '
154. Nutt. JG. şi Jasinsky, D. R.: Pharmacologist 15:240. 1973.
155. Salem. H.. şi Aviado.D. M: Am. J. Med. Sei. 247:585. 1964.
156. Capela. C. l. şi von Seemann, C.: Prog. Med. Chcm. 3:1,33-136. 1963.
157. Raport pe cinci ani. Br. Med. J. 2:1033. I960.
158. Wong. S.. Ann. Rep. Med. Chcm. 10:172-181. 1975.
159. Collier. HOJ: Nature 232:17. 1971.
160. Vane. JR: Nature 231:232. 1971.
161. Shen, T. Y.; Angew. Chern. Ini. Ed. 11:460. 1972.
162. Nickander. R.. McMahon. E G.. şi Ridolfo. CA; Annu. Phar macol. Toxicol. 19:469. 1979.
163. Smith. P. K.: Ann. N. Y. Acad. Sei. 86:38. I960.
164. Smith. M. JH. şi Smith. P. K. (eds.): The Salicilates. A. Revista bibliografică critică. New York. John Wiley & Sons. 1966.
165. Collier. HOJ: Sei. A.m. 209:97, 1963.
166. Alvarez, AS. şi Summcrskill, W. 11. J.: Lancet 2:920. 1958.
167. Barager. F. D.. şi Duthie. JJR: Br. Med. J. 1:1106. 1960.
168. Ieonards. JR. şi Ixvy, G.: Abstr. a şedinţei a 116-a. A.m. Farmacia. conf.. Montreal. 17-22 mai. 1969. p. 67.
169. Canapea. HW: N. Engl. J. Med. 276:1307. 1967.
170 Weiss. H. J.: Schweiz. Med. Wixhcnschr. 104:114, 1974
171 Ekood. P. C,. ct al.; Br. Med. J 1:436,1974.
172 Aspirina Mycx: Grupul de cercetare pentru studiul infarctului cardiac: JAMA 243: 661, 1980. '
173. Uw. G. şi Hayes, B. A.: N. Engl. J. Med, 262:1053, 1960.
174. Lieberman. S. V., ct al.: J. Pharm. Sei. 53:1486, 1492, I9M
175. Pfeiffer, C, C.: Arh. Biol. Med. Exp. 4:10, 1967.
176. Salassa. R. M.. Bollman. JM. şi uscat. T. J.: J. Lab. Clin. Med. 33: 1,393. 1948.
177. Smith. PK, ct al.: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 87:237. 1946.
178. Garrett. ER: J. Am Pharm. ASMK. Sei Ed. 48:676. 1959.
179. Aur. G.. şi CumpbeH. JA: J. Phamt Sei. 5 3:52. 1964.
1811. Trupa. AK şi Milchner. IL: J. Phunn. Sei. 53:375. 1964.
HI. Blaug. S. M.. şi Wesolowski. JW: J. Am. Farmacia. conf. univ. Sei. Ed. 48:691, 1959.
182. Obbink. H. JK: Lancet 1:565. 1964.
5X3. Goldman. CA. şi Yakovac. W. C.: Proc. Şase:. Exp. Biol. Med. 115-693. 1964.
IM. Br. Med J. 2.13IT. 1963.
185. Med. Lett. 8:7. 1966
186. I.iyamige. S. P.. şi Tambor. P. K.: Curr. Med. Res. Opinează. 5:450, 1978.
187. Deodhar. SD. cl «I.: Curr Med Res. Opinează. 5:185. 1978.
188. Regaldo. R. G.: Curr. Med. Res. Opinează. 5:454. 1978.
189. Ixonards. JR: J. Lab. Clin. Med. 74:911. 1969.
190. Bloomfield. SS. Barden. TP. şi Hille. R.: Clin. Phunnacul. Thcr. 11:747. 1970.
191. Bobinator. CV: Nature 184:494. 1959.
192. Scherrer. RA: Analgezice, salut Scherrer. RA şi Whitehouse. M. W teds.). Agenţi antiinflamatori. New York. Presa Academică. 1974. p. 191.
193. Cass. LJ şi Frederik. WS: J. Pharmacol. Exp. Thcr. 139:172. 1963.
194. Singuratic. AZ. Holmes. EL. şi Moyer. CE: J. New Drugs 4:333. 1964.
195. Med. LcU. 10:37. 1968.
196. Walker, RW, colab.: Anal. Biochim. 95:579, 1979.
197. Brogden, RN, el al.: Dnigs 16 97, 1978.
198. Brogden, R. N„ el al: Med. Kll. 21:1, 1979.
199. Brogden. R. N„ el ul.: Drugs 15:429, 1978.
200. Şters în dovadă.
201. Şters în dovadă.
202. Doman, J., şi Reynolds. W.: Cun. Med. ASM«. J. 110:1370. 1974.
203. Şters în dovadă.
204. Brogden. R. N . şi colab.: Drugs 18:241. 1979.
205. Brogden. RN. ct al.: Drugs 13:241. 1977.
206. Chemisli. SM. et al.: Artrita Rheum. 22:376. 1979.
207. Wiseman, EH: R. Şase:. Med. Int. Congr. Ser. 1:11. 197«.
208. Weintraub. M.. ct al.: J. Rheumatol. 4:393. 1979.
209. Balogh. Z.. et ul.: Curr. Med. Res. Opinează. 6:14 8. 1979.
210. Brodie. BB. şi Axelrod, J.; J. Pharmacol. Exp. Thcr. 94:29. 1948.
211. Brodie. BB. şi Axclrixl. J.; J. Pharmacol. Exp. Thcr. 97:58. 1949.
212. Axclrixl. J.: Postuniversitar. Med. 34 328. 1963.
213. Vagabonii. JJ şi colab.: Ann. NY Acad. Sei. 86:253. I960.
214. Domenjoz. R.: Ann. NY Acad. Sei. 86:263. I960.

LECTURĂ SELECTATĂ

Societatea Americană de Chimie; Primul simpozion naţional de chimie medicinală . Columbus, OH. Societatea Chimică Americun. 194«, p. 15-49.
Anonim; Codeina şi anumiţi agenţi analgezici şi antitusivi Olher : o revizuire. Ruhway. NJ. Merck & Co.. 1970,
Arcaş. S.. şi Harris. LS: Antagonişti narcotici. Prog. Drug Res. 8:262. 1965.
Arrigoni'Martelli. E.: Inflamaţie şi antiinflamatoare. New York. Spectru. 1977.
Barlow, RB: Analgezice asemănătoare morfinei. În Introducere în Farmacologia Chimică . New York. John Wiley & Sons. 1955. p. 39-56.
Beckett. AH. şi Cusy. AF: Testarea şi dezvoltarea medicamentelor analgezice. Prog. Med. Chcm. 2:43-87. 1963.
Bcngsston. V., Johansson. S.. şi Angervall. L.: Rinichi Int. 13:107. 1978.
Bengsston. V.. Johansson. S.. şi Angervall. I..: Science 240:129. 1979.
Bergel. F.. şi Morrison. AL: Î. Rev. (Land.) 2:349. 1948.
Berger, E. M,. şi colab.: Ann. NY Acad. Sei, 86:310, I960.
Bonica, JJ şi Allen. GD: În Mtxlell. W. (cd.). Droguri la alegere 1970-1971. St. Louis. CV Mosby. 1970. p. 210.
Bruenden. JO. Eddy. NB. şi Hallbach. H.: Taur. OMS 13:937. 1955.
Bniude. MC. et al. (edsj: Narcotic Antagonists. New York. Raven Press. 1973.
Brümmer. T.: Fortschr. Thcr. 12:24. 1936.
Maro. DM. şi Hardy. TL: Br. J. Pharmacol. Chemolhcr. 32:17.1968.
Cnsy. A. 1%: Prog. Med. Chcm. 7:229-284. 1970.
Chnppcl. Cl şi von Seemann. C.: Prog. Med. Chern. 3:89-145. 1963.
Chen. KK: Context fiziologic şi farmacologic, inclusiv metode de evaluare a agenţilor analgezici. J. Am. Farmacia. conf. univ. Sei. Ed. 38:51. 1949.
Clouci. D. Il.: Stupefiante: Farmacologie biochimică. New York. Presa Plenum. 1971.
Collins. PW: Antitusive. În Burger. A. (cdj. Medicinal Chemistry. Ed. a 3-a. New York. Wiley-Interscience. 1970. pp. 1351-1364.
Coyne. W. IL: Agenţi antiinflamatori nesteroidieni şi antipiretice. În Burger. A. (cd.). Chimie medicinală. a 3-a ed. Neu York. Wiley- Interscicncc. 1970. p. 95 3-975.
deStevens. G. (ed.): Analgetice. New York. Presa Academică. 1965.
Eddy. NB: Structura chimică şi acţiunea analgezicelor asemănătoare morfinei şi a substanţelor înrudite. Chern. Ind. (Lond.i 1462. 1959.
Eddy. NB. Halbach. H, şi Bnicnden. JO: Bull. OMS 14:353- 402. 1956.

Eddy. N. H . Halbach. H.. si Bracudcn. JO Bull. OMS 17:569-863. 1957.

Evens. K P. Recenzii de terapie medicamentoasă. Agenți antireumatici. A.m. J. Hosp. Pharm 36:622. 1979.

colegi. EJ.nn<l Ullym.GE: Analgezice: A Aralkyhmtines. În American Chemical Society, Medicinal Chemistry, voi. I. New York. John Wiley & Sons. 1951. p. 390-437

Gohl. Il . și Cattcll, M. Am. J. Med. Sei 246:590. 1963.

Greenberg. 1..: Antipvrinc: A Cnttcal Bibliographic Review. New Haven. CF. Hillhouse. 1950

Brut. M.: Acetanilid: A Critical Bibliographic Review. New Haven. CT, Hillhouse. 1946.

Hellerbach. J . Schmeier. ()).. Besendorf, H, el al.: Analgezice sintetice: Pan II. Morfinani și 6,7-benzomorfani. New York. Pergamon Press. 1966.

Jacobson. AF.. mai, eu:. I. și Sargent. I.. J.: Analgetice. În Burger, A led). Chimie medicinalăMrv. a 3-a ed. New York, Wiley-Intcrscicncc. 1970. p. 1327- 1350.

Janssen. PA J. Analgezice sintetice: Partea I Difenilprupyhmwncs. New York. Pergamon Press. 1960.

Janssen. PAJ și van der Eycken. C. A M.: În Burger. A. condus.). Medicamente care afectează sistemul nervos central. New York. Marcel Dekker. 196«. pp. 25-85

Lasagna. L.: Evaluarea clinică a morfinei și a înlocuitorilor săi ca analgezice: Pharmacol. Res. 16:47-83, 1964.

Lee. J.: Analgezice: B. Structuri parțiale legate de morfină. În American Chemical Society Medicinal Chemistry, voi. I. New York. John Wiley La Fii. 1951. p. 438 466.

Martin. WR: Antagoniști opioizi Pharmacol. Apoc. 19:463-521. 1967.

Mellet. LIVRE. și Woods. I.. A.: Analgezie și dependență. Prog. Drug Ret 5:156-267, 1963.

Med Lett, 6:78. 1964.

Portoghesc. P S.: Factori stereochimici și interacțiuni cu receptorii MMW- ați onați cu analgezice narcotice J. Pharm. Sei. 55:865. 1966.

Portoghesc. PS: Antagoniști opioizi nonpeptidici selectivi. În Hertz. A. condus.). Manual de farmacologie experimentală: Opioide I. vol. HU' I. Berlin. Springer -Vertag. 1993.

Reynolds. AK. și Randall, LO: Morfină și medicamente aliate. Toronto. University of Toronto Press. 1957.

Salem. H.. und Aviado. DM: Agenți antitusivi , vol. 1-3 (Sect. 274 Enciclopedia Internațională de Farmacologie și Terapeutică! 0v ford. Pergamon Press, 1970.

Schcnvr, RA și Whilehouse. MW: Agenți antiinflamatori New York. Presa Academică. 1974

Shen.TY: Perspective în agenții antiinflamatori nesteroidieni. Ange*. Chim. Int. Ed. 11:460. 1972.

Simon. EJ și Gioannini, TL: Multiplicitatea receptorului opioid Izolarea, purificarea și caracterizarea chimică a situsurilor de legare. În Hera. A. (cd.). Handbook of Experimental Pluirmacology: Opioids I. sol 104/1. Berlin. Springer-Verlag. 1993.

Snyder. SH: Receptori opiacee și opiacee interne. Sei. A.m. 237:236-244. 1977.

Tomatis. L.. ct al.: Cancer Res. 38:87 7. 1978.

Winder, C. A,: Agenți antiinflamatori non-scroizi. Prog. Drug Res 10 139-203. 1966.

CHAPTER 23

Hormoni steroizi și compuși înrudiți terapeutic

PHILIP J. PROTEAU

Hormonii steroizi și produsele înrudite reprezintă una dintre cele mai utilizate clase de agenți terapeutici. Aceste medicamente sunt utilizate în principal în controlul nașterii, terapia de substituție hormonală (HRT). afecțiuni inflamatorii și tratamentul cancerului . Majoritatea acestor agenți se bazează chimic pe o coloană structurală comună, coloana vertebrală de steroizi. Deși au o bază structurală comună, variațiile structurilor oferă specificitate țintelor moleculare unice. Sunt discutate cinci grupe generale de hormoni steroizi : estrogeni, progestative, androgeni, glucocorticoizi și mineralocorticoizi. Sunt explorate bazele structurale ale diferențelor de acțiuni și diferitele utilizări terapeutice ale acestor compuși. Mai multe articole și texte de recenzie oferă o acoperire excelentă a farmacologiei și chimiei hormonilor steroizi. [1]'

NOMENCLATURA STEREOIDELOR, STEREOCHIMIA ȘI NUMEROAREA

După cum se arată în Figura 23-1. aproape toți steroizii sunt denumiți ca derivați ai colestanului. androstane, pregnane sau es trane. Sistemul standard de numerotare este ilustrat cu 5<Kholcstane.

Stereochimia absolută a moleculei și a oricăror substituenți este prezentată cu legături solide (/l) și întrerupte (<r). Majoritatea atomilor de carbon au o legătură fl și o legătură *it* , cu legătura fl situată mai aproape de partea „sus" sau Cl8 și Cl9 metil a moleculei. Atât substituenții *a cât* și fl pot fi axiali sau ecuatoriali. Acest sistem de desemnare a stereochimiei poate fi cel mai bine ilustrat prin utilizarea 5a-androstanului (Fig. 23-2).

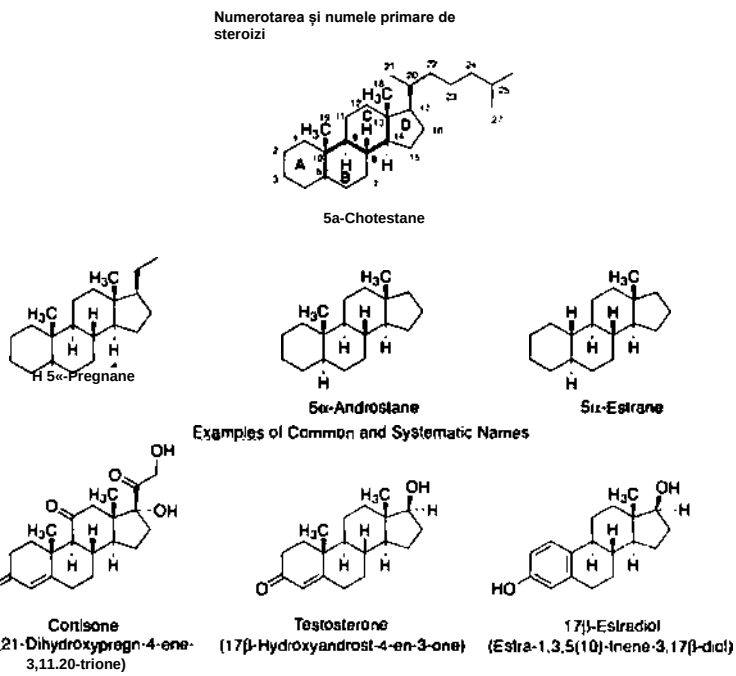
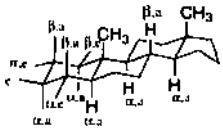
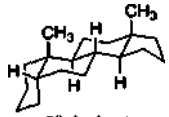


figura 23-1 ■ Steroizi fără menclatură și numerotare.

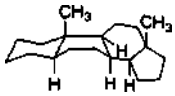


a = axial e = ecuatorial n = legătura alfa p = legătura beta

5a-Androstane



5(β-Androstane



5a.8a-Androstane

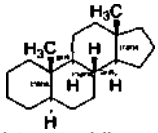
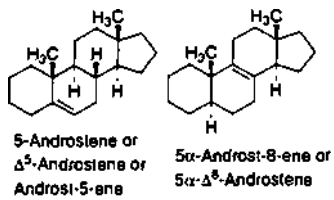


Figura 23-2 ■ Nomenclatura steroizilor—stereochimie.

Stereochimia lui H la C5 este întotdeauna indicată în nume. Stereochimia celorlalți atomi de H nu este indicată decât dacă diferă de 5a-colestan. Schimbarea stereochimiei oricăruia dintre atomi de carbon din joncțiunea inelului sau coloana vertebrală (prezentată în Fig. 23-1 cu o linie grea pe 5<r-colestan) schimbă foarte mult forma steroidului, așa cum se vede în exemplele 5a.8a-androstan și 5^-andros(anc (Fig. 23-2).

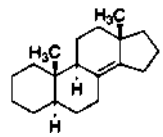
Datorită efectului imens pe care stereochimia „coloană vertebrală" îl are asupra formei moleculei, regulile [4] ale Uniunii Internaționale de Chimie Pură și Aplicată (1UPAC) recomandă cu tărie ca stereochimia la toți carbonii din coloana vertebrală să fie prezentată în mod clar. Adică, toți hidrogenii de-a lungul coloanei vertebrale ar trebui să fie atrași. Când stereochimia nu este cunoscută, în desen este folosită o linie ondulată, iar litera greacă xt (0 este folosită în nume în loc de *a* sau *p.* Metilii sunt indicați în mod explicit ca CHy.

Termenii *cis* și *trans* sunt folosiți ocazional în steroizi



5-Androstene or Δ5-Androstene or Androst-5-ene

5α-Androst-8-ene or 5α-Δ8-Androstene

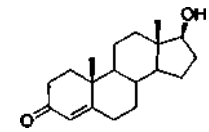


5a-Androst-8(14)-ene sau Scc-A^'^-Androstene

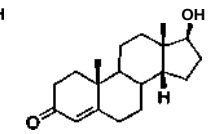
Figura 23-3 ■ Nomenclatura steroizilor—legături duble.

Figura 23-4 ■ Reprezentări alternative ale steroizilor.

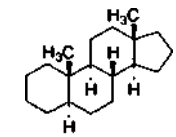
nomenclatura pentru a indica stereochimia coloana vertebrală dintre -inele. De exemplu. Steroizii 5a sunt A/B *trans,* iar *5/3* steroizii sunt A/B *cis.* Termenii *syn* și *anti* sunt utilizați în mod analog *trans* și *cis* pentru a indica stereochimia în legăturile care conectează inele (de exemplu, legătura



Testosteron



14()-Testosteron



5π-Androstane

C9:C 10 care conectează inelele A și Cl. Utilizarea acestor termeni este indicată în Figura 23-2.

Poziția legăturilor duble poate fi desemnată în oricare dintre diferitele moduri prezentate mai jos. Legăturile duble de la C8 mas merg spre C9 sau C14. iar cei de la C20 pot merge spre C21 sau C22. În astfel de facilități, ambii atomi de carbon sunt indicați în nume dacă legătura dublă nu este între atomi de carbon numerotați secvențial (de exemplu, 5o-androsl-8(l4j-enc sau 5a-J""“- androsten; vezi fig. 23-3). Aceste principii ale -nomenclaturii moderne de esteroide sunt aplicate pentru denumirea mai multor medicamente steroizi comune prezentate în figura 1.

Numele comune precum *testosteronul* și *cortizonul* sunt, evident, mult mai ușor de utilizat decât denumirile sistematice lungi. Substituenții trebuie să aibă întotdeauna poziția și stereochimia clar indicate, cu toate acestea, se folosesc mai multe nume comune (de exemplu, I7a-mctyltestosterone. 9a-tluorocortisonc).

Desenele cu steroizi apar uneori cu linii trasate în loc de metil (CHO. și stereochimia coloanei vertebrale nu este indicată decât dacă diferă de cea a 5o-androstanului iFii. 23-4). Acest mod de reprezentare ar trebui folosit numai atunci când nu există ambiguitate în stereochimia implicită

BIOSINTEZA DE STEROIZI

Hormonii steroizi la mamifere sunt biosintetizați din colesterol. care la rândul său este realizat in vivo din acetil-coenzima: A (acetil-CoA) prin calea mevalonatului. Deși oamenii obțin aproximativ 300 mg de colesterol ps pe zi în dieta lor, o cantitate mai mare (aproximativ 1 g) este mărimea biosintetei pe zi. O schiță schematică a acestor căi biosintetice este prezentată în Figura 23-5.

Conversia colesterolului în pregnenolonă este etapa de limitare a vitezei în biosinteza hormonilor steroizi. Nu transformarea enzimatică în sine limitează rata, totuși, translocarea colesterolului în membrana mitocondrială internă a celulelor care sintetizează steroizi limitează rata? O proteină cheie implicată în translocare este steroidogena

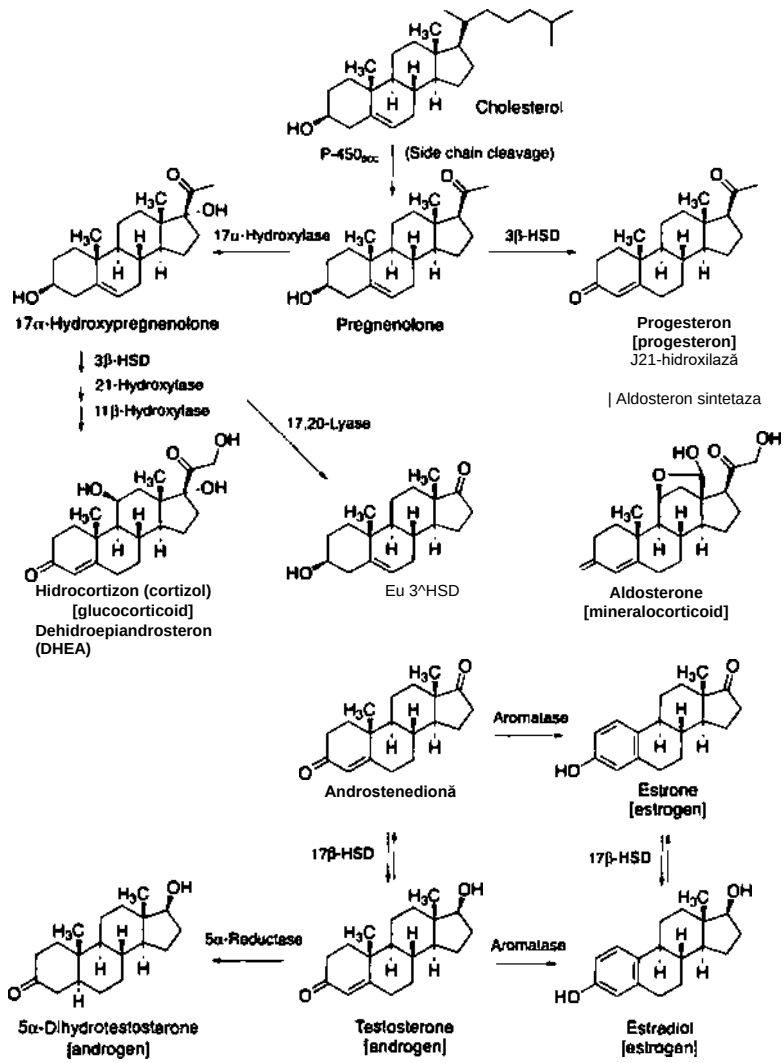


Figura 23-5 ■ Schiţa de biosinteză a hormonilor steroizi. ***3&HSD,*** **3^-hidroxisteroid dehidrogenază/J [54] izomerază;** ***17/3-HSD,*** **1** ***7p-hidioxisteroid*** **dehidrogenază.**

Proteina de reglare acută (St AR). Defectele genei St AR duc la hiperplazia suprarenală lipoid congenitală, o afecţiune rară marcată de o deficienţă a hormonilor steroizi suprarenalieni şi gonadici . [6] Enzimele implicate în transformarea colesterolului în hormoni sunt în principal citocromii P-450 şi dehidrogenazele. Principalele căi de biosinteză ale hormonilor sunt prezentate în Figura 23-5. Estradiolul, testosteronul, progesteronul, aldosteronul şi hidrocortizonul sunt reprezentanţi ai liganzilor diferiţi ai receptorilor steroizi care sunt prezentaţi. Alte sortimente metabolice ale acestor compuşi sunt prezentate în clasa structurală specifică.

O enzimă denumită citocromul P-450^ (SCC pentru scindarea lanţului lateral) mediază scindarea lanţului lateral C17 de pe inelul D al sterolului pentru a furniza pregnenolonă, C21.

precursor al steroizilor. Această enzimă mediază un proces în trei etape implicat în metabolismul oxidativ al lanţului lateral. Hidroxilările succesive la C20 şi C22 sunt urmate de scindarea oxidativă a legăturii C2O-C22, furnizând pregnenolonă. Pregnenolona poate fi fie transformată direct în progesteron, fie modificată pentru sinteza de glucocorticoizi, estrogeni şi androgeni. Introducerea nesaturaţiei în inelul A duce la formarea progesteronei . Mai exact, oxidarea alcoolului la C3 la cetonă oferă un substrat în care izomerizarea dublei legături J56 [la] dubla legătură J45 [este] facilitată. Această transformare este mediată de o enzimă bifuncţională. 3)3-hidroxisteroid dehidrogenază/J [5] "* izomeraza (3)3-HSD). Această enzimă poate acţiona asupra mai multor steroizi 3-ol-5-ene în plus.

leu la pregnenolon. Hidroxilarea la Cl7 oferă precursorul atât pentru hormonii steroizi sexuali, cât şi pentru glucocorticoizi. Citocromul P-450cl7 hidroxilează pregnenolona şi pro gesterona pentru a furniza compuşii l7a-hidroxilaţi corespunzători. l7a-Hidroxipregnenolona poate fi transformată în 17 «-hidroxi progesteron prin 3/3-HSD. Citocromul P-450c 17 este, de asemenea, o enzimă bifuncţională, cu activitate de liază în plus faţă de acţiunea hidroxilazei. Activitatea liază Cl 7.20 este crucială pentru formarea hormonilor sexuali. Liaza elimină oxidativ cei doi atomi de carbon la Cl7. furnizând cetona C17. În cazul l7a-hidroxipregnenolonei. produsul este dehidroepiandrosteron (DHEA). Dacă 17a-hidroxiprogesteronul este substratul pentru liază, rezultă androstendiona. Conversia 17a-hidroxiprogesteronului într-o drostendionă este limitată la om, deşi la alte specii aceasta este o cale importantă. DHEA este transformată în -androstendionă prin acţiunea 3/3-HSD. Androstenediona poate fi fie convertită în testosteron prin acţiunea 17)8-hidroxisteroid dehidrogenazei (17^-HSD), fie transformată în estronă prin aromatază, un citocrom unic P-450 care aromatizează inelul A al anumitor precursori de steroizi. Testosteronul este aromatizat la 17/3-estradiol de către aceeaşi enzimă . 17^-HSD acţionează asupra estronei pentru a forma 17/3-estradiol. Dacă asupra testosteronului acţionează 5«-reductază. 5a-dihidrotestosteronă (DHT). se produce un androgen important în prostată .

Calea principală către glucocorticoizi diverge la 17cr-hidroxipregnenolonă. În loc de clivaj oxidativ la Cl7. 3/3-HSD acţionează asupra acestui substrat pentru a furniza 17a-hidroxipro gesteronă. Cantităţi mici de 17«-hidroxiprogesteron pot fi produse direct din progesteron, deşi aceasta nu este o cale majoră la om. Acţiunea secvenţială a 21-hidroxilazei (Cyp21) şi 11^-hidroxilazei (Cypl IB 1) furnizează hidrocortizon. glucocorticoidul cheie la om.

Dacă progesteronul este acţionat direct de către 21-hidroxilu.se (Cyp21). Se produce 11-deoxicorticosteron, un precursor al mineralocorticoidului aldosteron. În ţesuturile în care este sintetizată aldosteronă, enzima multifuncţională aldosteron sintetaza (Cypl IB2) mediază hidroxilarea la Cl 1 precum şi oxidarea în două etape a Cl8 la o aldehidă, furnizând aldosteron, care există predominant sub formă ciclică hemiacetal.

PROPRIETĂŢI CHIMICE ŞI FIZICE ALE Steroizilor

Cu câteva excepţii, steroizii sunt solide cristaline albe. Ele pot fi sub formă de ace, pliante, trombocite sau particule amorfe, în funcţie de compusul particular, de solventul utilizat în cristalizare şi de priceperea şi norocul chimistului. Deoarece steroizii au 17 sau mai mulţi atomi de carbon, nu este surprinzător că tind să fie insolubili în apă. Adăugarea de hidroxil sau alte grupări polare (sau scăderea carbonilor) creşte uşor solubilitatea în apă, aşa cum era de aşteptat. Sărurile sunt cele mai solubile în apă. Exemple sunt prezentate în Tabelul 23-1.

MODIFICĂRI PENTRU MODIFICAREA PROPRIETĂŢILOR FARMACOCINETICE ALE SEROIZILOR

Ca şi în cazul multor alţi compuşi descrişi în capitolele anterioare . steroizii pot fi mai liposolubili sau mai mult

TABELUL 23-1 Solubilitatea steroizilor

	Solubilitate (g/100 ml)		
	CHCh	EtOH	Bună
Colesterolul	11	1.2	Insolubil
Testosteron	50	15	Insolubil
Propionat de testosteron	45	25	Insolubil
Acid debidrocotic	90	0,33	0,02
Estradiol	1.0	10	Insolubil
Benzoat de estradiol	0,8	8	Insolubil
Betametazonă	0,1		Insolubil
Acetat de betametazonă	10	3	Insolubil
Betametazonă $_{NaPO4}$ sare	Insolubil	15	50
Hidrocortizon	0,5	2.5	001
Acetat de hidrocortizon	1.0	0,4	Insolubil
Sare de hidrocortizon $_{NaPO4}$	Insolubil	1.0	75
Prednisolon	0,4	3	0 01
Prednisolon uclat	1.0	0,7	Insolubil
Prednisolon NaPOj sare	0,8	13	25

solubil în apă prin realizarea de derivaţi esteri adecvaţi ai grupărilor hidroxil. Derivaţii cu solubilitate crescută în lipide sunt adesea făcuţi pentru a scădea viteza de eliberare a medicamentului din locurile de injectare intramusculară (de exemplu, în preparatele de depozit. Mai mulţi derivaţi liposolubili au, de asemenea, proprietăţi de absorbţie a pielii îmbunătăţite şi, prin urmare, sunt preferaţi pentru preparatele dermatologice. Derivaţii cu solubilitate crescută în apă sunt necesari pentru preparatele intravenoase. Deoarece hidrolizarea celulelor enzilice se găseşte în grupul de hidrolize, transformând în special hidrolizele enzilice. la esteri nu -modifică semnificativ activitatea majorităţii compuşilor.

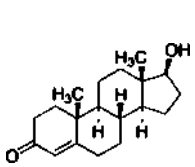
Unii steroizi (de exemplu, estradiolul, progesteronul şi testosteronul) sunt deosebit de sensibili la metabolismul rapid după absorbţie sau la inactivarea rapidă în traseul gastrointestinal înainte de absorbţie. Aceste procese de inactivare limitează eficacitatea acestor hormoni ca medicamente disponibile pe cale orală, deşi sunt disponibile forme micronizate de estradiol şi progesteron pentru administrare orală. Uneori, o modificare chimică simplă poate scădea rata de inactivare şi. astfel, creşte timpul de înjumătăţire al medicamentului sau face posibilă administrarea orală.

Exemple de modificări chimice comune sunt ilustrate în Figura 23-6. Medicamente precum testosteronul rvclopentilpropionatul *(* cipionat) şi succinatul de sodiu de metilprednisolon sunt *medicamente* care necesită hidroliză pentru a elibera hormonul activ în organism.

RECEPTORI DE HORMANI STEROIZI

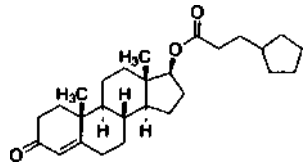
Hormonii steroizi reglează expresia genelor specifice ţesutului. Hormonii individuali prezintă o selectivitate tisulară remarcabilă . chiar dacă diferenţele lor structurale sunt relativ minore. Estrogenii, cum ar fi estradiolul, cresc proliferarea celulelor uterine. de exemplu, dar nu şi proliferarea celulelor de prostată

1. **Creşterea solubilităţii în lipide (rata mai lentă de eliberare pentru prepararea depozitului; creşterea absorbţiei**



In laboratory

In vivo

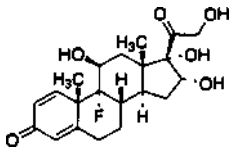


(IM dose: 10-25 mg 2-3 times/week)

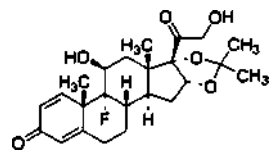
cutanate)

Ciclopentilpropionat de testosteron*

(Cipionat de testosteron; doză IM: 200 -



In laboratory

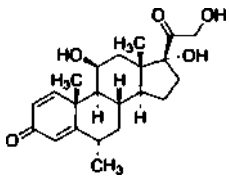


Triamcinolone

Triamcinolone Acetonide
(Increased topical activity)

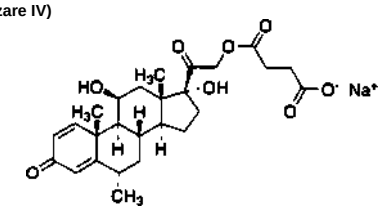
400 mg la fiecare 4 săptămâni)

2. **Creşteţi solubilitatea Waler (potrivit pentru utilizare IV)**



In laboratory

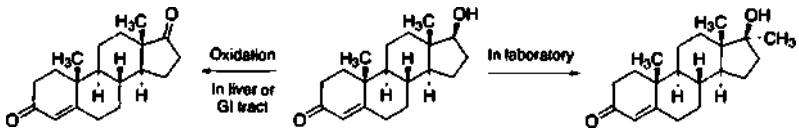
In vivo



Methylprednisolone
(Nol water-soluble)

Methylprednisolone Sodium Succinate*
(Sufficiently water-soluble for IV)

3. **Decrease Inaclivallon**



Androstenedione
(Reduced activity relative to testosterone)

Testosterone
(Nol orally active)

17a-Metiltestosteron
(activ pe cale orală - oxidarea 17 nu este posibilă)

Figura 23-6 ■ Modificări comune ale steroizilor pentru a modifica utilitatea terapeutică. ', prodrog.

Androgenii precum testosteronul fac invers, dar nici mdrogenii, nici estrogenii nu afectează epiteliul stomacal. Tai» pentru această selectivitate este prezenţa receptorilor selectivi de rormoni steroizi în ţesuturile individuale. Această secţiune oferă o prezentare generală a receptorilor hormonilor steroizi şi a modului lor de acţiune. [1,2]

Receptorii steroizi în sine sunt jucători cheie în pasiunea genică, dar multe alte proteine sunt implicate în acest proces . Proteinele Chaperone, de exemplu, ajută la plierea proteinelor receptorului în forma tridimensională adecvată pentru legare

ligandul steroid. Împreună, receptorul pentru hormoni steroizi şi proteinele asociate (Fig. 23-7) formează complexul receptor matur. Odată ce ligandul este legat de receptor, proteinele chaperone se disociază, iar receptorii se dimerizează şi sunt modificaţi post-translaţional, de obicei prin fosforilare . Unele dintre complexele receptor-ligand de steroizi trebuie să fie transportate în nucleu înainte de interacţiunea cu ADN-ul. Complexul receptor-ligand activat se leagă de ADN-ul ţintă. şi diverşi coactivatori sau compresoare sunt recrutaţi în complexul ADN-receptor. Transcriere (sau reprimare

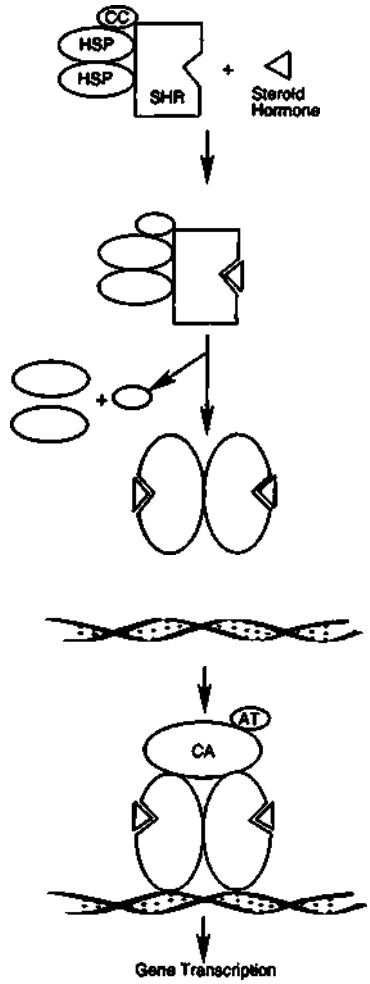
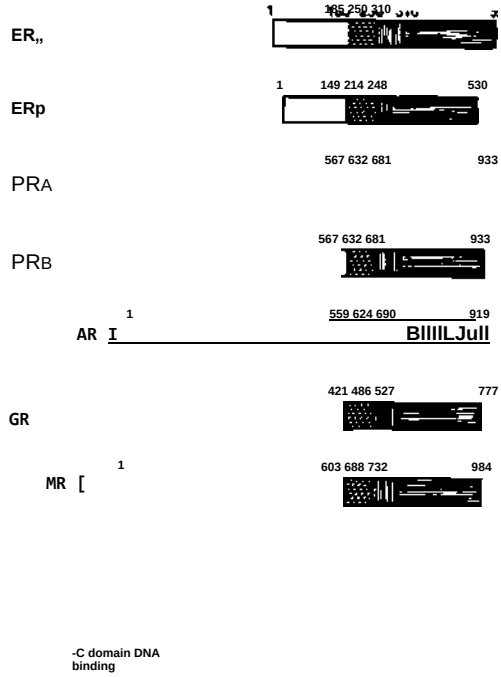


Figure 23-7 ■ Generic structural model of a steroid hor- mone-receptor complex and its activation for gene transcription. *AT,* histone acetyltransferase. CA coactivator, CC, cochaperone; *HSP,* heat shock protein; *SHR,* steroid hormone receptor



de transcripție) apare atunci când toate proteinele asociate necesare au fost recrutate în complexul ADN-receptor.

Structura receptorilor hormonilor steroizi

ADN-urile complementare (ADNc) ale tuturor receptorilor majori de hormoni steroizi au fost donate, dând secvența completă de aminoacizi a fiecăruia. Deși întreaga structură tridimensională a unui receptor de hormoni steroizi nu a fost rezolvată (structurile domeniilor de legare a ligandului ale receptorilor de estrogen, androgen și progesteron au fost elucidate: sec. mai jos în această secțiune), rolul funcțional al fiecărui pan este bine cunoscut (vezi Fig. 2.1-8).' Organizarea domeniilor pentru toate tipurile de receptori ai hormonilor steroizi este

O —Domeniul A/B — Activarea transcrpitonai IJDIUiUII Regiunea balama și localizarea nucleară — ^{8}0 domeniu — un domeniu E — Domeniul ligand-bIncing și transcripțional «ebnaon

Figura 23-8 ■ Domeniile funcționale ale receptorilor hormonilor steroizi . *AR,* receptor de androgeni; *ER,* receptor de estrogen, G/?, receptor glucocorticoid. *MR,* receptor de mineralocorticoizi; și ft receptor de progesteron.

la fel, dar numărul de aminoacizi pentru fiecare receptor variază:

I. *N ("A/H").* Odată ce receptorul de steroizi com^o s-a legat de

genetele țintă), acest domeniu (numit și (*modulatorul el/V R* activează elementul de răspuns hormonal- adiacent genelor. Elementele de răspuns hormonal sunt sau. ADN-ul adiacent genei țintă. Ele conțin aproximativ secvențe de ADN perechi de baze llie IX și constau din două secvențe de ADN separate de „jumătate într-un nucleu variabil). complecșii receptori de hormoni există ca dimeri: structura dimerică permite accesul la ambele jumătăți Secventa de nucleotide și distanța dintre situsurile hall sunt esențiale pentru specificul diferitelor complexe de hormoni steroizi. După ce dimerul posterior, și toate proteinele accesorii au fost recrutate în complexul nr- receptor-ADN.

2. ***DNA-bmdinx (Domeniul "C"!.*** **Secţiunea scurtă Hus este alcătuită c [f] aproximativ 65 de aminoacizi, organizaţi în două motive degete de zinc lhi sunt importante pentru recunoaşterea şi legarea de elementele ADN res-jw:. Lingers de zinc sunt, de asemenea, responsabili pentru dimeri/jtw ale receptorului.**
3. ***Domeniul Huw I "I)"i.*** **Această regiune variabilă linker pare tub implicat cu localizarea și transportul nuclear (UunsloGHkn al complexului steroizi-ieceptor în nucleu.**
4. ***Domeniul C-terminal "liMind-bindin^" ("E") ll.RDl.*** **„Domeniul minal IlieC-W include aproximativ 250 de aminoacizi. Această secțiune Iv site-ul de legare a hormonilor steroizi și este, de asemenea, implicat uilh b gaud-dcpendcni activarea transcripțională, receptorul dimeric**

leu, care se leagă de proteinele însoțitoare (discutate mai jos) și. în unele cazuri, reprimarea („reducerea la tăcere") anumite gene.

Structura complexelor receptorilor hormonali steroizi

Complexele de receptori de hormoni steroizi includ receptorul hormonal steroizi precum și alte proteine, în principal proteine de șoc termic, cochaperone și imunofiline (Fig. 23-7).*' [9] Rolul lor este de a „„caperona" conformația și plierea corectă a proteinelor complexe, care altfel este mult mai dificilă pe măsură ce temperatura crește. La temperaturi fiziologice normale, proteinele chaperone ajută la plierea corectă a proteinelor mari, cum ar fi receptorii steroizi honnoni. Componentele individuale variază în funcție de tipul de receptor al hormonilor steroizi. Fără însoțitori, locul de împiedicare a steroizilor de pe receptor nu are plierea și conformația corespunzătoare pentru legarea optimă a steroizilor.

Odată ce hormonul steroidian se leagă de receptor, are loc o schimbare conformă a receptorului, iar complexul receptor matur se disociază (Fig. 23-7). Receptorul este dimerizat . fosforilat și transportat în nucleu, dacă este necesar. Acolo, degetele de zinc de pe receptorul steroizi honnone se leagă de genetele țintă) din ADN. Proteine suplimentare sunt recrutate în complexul rcccptor-ADN înainte de inițierea sau reprimarea transcripției. „Aceste proteine suplimentare includ coactivatori sau corepresori și histon acetiltransferaze. De obicei, complexul recptor-ADN-eoaetivator prezintă acțiune histon acetiltransferazei, care relaxează structura cromatinei, permițând legarea ARN polimerazei 11 și inițierea ulterioară a complexului de recrutare a arcului de recrutare de corelare. complexul histonelor este facilitat, prevenind transcrierea.

CRISTALGRAFIE RENTAJĂ ŞI APOZITARE DE STEROIZI LA RECEPTOR

După cum s-a menționat mai sus, structurile cu raze X au fost rezolvate în domeniile de legare a liganzilor mai multor receptori ai hormonilor steroizi. Structurile pentru domeniile de legare a ligandului pentru (receptorii de heestrogen a și /J. [1] '-l 'receptorul de progesteron . [14] și receptorul de androgen [15] au fost toate determinate. Structurile de modelare omologică pentru receptorii glucocorticoizi și mineralocorticoizi au fost create pe baza structurii progesteronului. [1617.]

Structurile cristaline cu raze X ale receptorilor de estrogen, progesteron și androgeni au evidențiat o diferență cheie care duce la specificitatea unică a ligandului receptorilor de estrogen . [12] - [111] În regiunea domeniului de legare a ligandului, unde se află inelul A al steroizilor, sunt reziduuri cheie care se leagă fie la inelul fenolic A al estrogenilor, fie la inelul enonic A al progesteronului sau testosteronului. În cazul receptorului de estrogen, reziduurile de glutamat și arginină sunt importante într-o rețea de hidrogen care implică hidrogenul fenolic. Spre deosebire de acest aranjament structural, receptorii de progester și androgeni au reziduuri de glutamină și arginină care se leagă de hidrogen la enonele inelului A ale progesteronului și testosteronului. Trecerea de la glutamat, un acceptor de legătură de hidrogen, la glutamina, un donor de legătură de hidrogen, este critică pentru discriminarea dintre estrogeni și alți hormoni steroizi.

Structurile cristaline cu raze X ale hormonilor steroizi

Sinele au oferit și informații importante. Deși conformațiile moleculelor rigide din cristale și conformațiile lor preferate în soluție cu receptori pot diferi, acum este clar din studiile de cristalografie cu raze X ale steroizilor, prostaglandinelor, compușilor tiroidieni și a multor alte clase de medicamente că această tehnică poate fi un instrument puternic în înțelegerea [acțiunii] dnig și în proiectarea de noi medicamente" . Același lucru este valabil și pentru moleculele de steroizi, deoarece se „împachetează" în cristale, energia de legare este prea mică pentru a reține conformațiile cu energie scăzută .

RECEPTORII DE ESTROGEN

Există doi receptori de estrogeni diferiți (F.R). receptorul de estrogen rr (ER„) și receptorul de estrogen *[3* (ER^). care sunt codificați de gene diferite. [22] RE au distribuții tisulare distincte și pot avea acțiuni distincte asupra genelor țintă. ER„ poate fi găsit în mare abundență în uter, vagin și ovare, precum și în sân, în mușchii netezi hipotalași, cel mai mare în mușchii netezi și vasculari. abundență în ovare și prostată, cu o apariție redusă în plămâni, creier și vasculatură 25 [Deși] mulți liganzi au afinități similare cu ambele subtipuri de receptori, unii liganzi sunt selectivi pentru unul sau celălalt receptor [24 26] ER au primit o investigație extinsă și, deși, a aflat cât de mult a cunoscut funcția. se dobândesc în mod continuu noi [perspective] .

RECEPTORI DE PROGESTERON

Receptorul de progesteron poate fi găsit și în două forme, dar acestea sunt derivate dintr-o singură genă. PR [A] a avut 164 de aminoacizi trunchiați de la capătul tlic N-terminal al PRH. oferind un receptor care are interacțiuni diferite cu genele țintă și proteinele asociate. PR [U] mediază în principal - acțiunile stimulatoare ale progesteronului. PR [A] acționează ca un inhibitor transcripţional al receptorilor de estrogen, androgeni, glucocorticoizi, mineralocorticoizi şi PR». Se crede că aceste acțiuni diferențiate se datorează interacţiunilor cu diferiți coactivatori şi compresoare. Domeniile de legare la ADN și ligand pentru cei doi receptori sunt identice.

RECEPTORI DE ANDROGEN, GLUCOCORTICOID ȘI MINERALOCORTICOIZ

Receptorii de androgeni, glucocorticoizi și mineralocorticoizi sunt prezenți într-o singură formă. Doar o genă și o proteină sunt cunoscute pentru fiecare receptor. Sunt cunoscute forme mutante ale receptorilor androgeni și glucocorticoizi [12] , iar dovezile sunt în creștere că unii dintre acești - receptori mutanți sunt asociați cu boli.

GnRH ȘI GONADOTROPINE

Gonadotropinele sunt peptide care au o relație funcțională strânsă cu estrogenii, progesteronul și testosteronul.

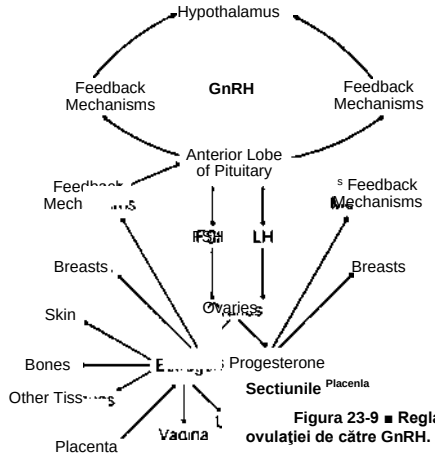


Figura 23-9 ■ Reglarea ovulaţiei de către GnRH.

Ele sunt numite *gonadotropine* din cauza acţiunilor lor asupra gonadelor. După cum se arată în figurile 23-9 până la 23-11, ele controlează ovulaţia, spermatogeneza şi dezvoltarea organelor sexuale şi menţin sarcina. O peptidă suplimentară, hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH). reglează eliberarea de gonadotropine. În acest grup sunt incluse următoarele :

- **Hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH)**
- **Hormonul luieinizant (LH)**
- **Hormonul foliculostimulant (FSH)**
- **Gonadotropina corionică (CG; hCG este gonadotropină umană), o glicopeptidă produsă de placem: acţiunile farmacologice sunt în esenţă aceleaşi cu cele ale LH.**

CnRH

Hipotalamusul eliberează GnRH. o peptidă care stimulează hipofiza anterioară să secrete LH şi FSH la bărbaţi şi femei. Această peptidă controlează şi reglează atât reproducerea masculină, cât şi cea feminină (Figurile 23-9 şi 23-10). GnRH este un mod-

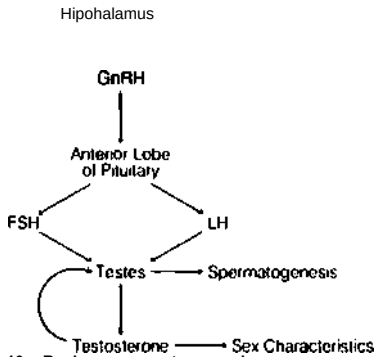


Figura 23-10 ■ Reglarea spermatogenezei.

decapeptidă ifted (IO aminoacizi): PyroGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH>. Piroglutamatul la capătul N-terminal şi amida C-terminal disting această peptidă de decapeptidele nemodificate. Analogii GnRH care sunt utilizaţi terapeutic sunt trataţi în Capitolul 25.

Gonadotropine hipofizare: LH şi FSH

Gonadotropinele hipofizare LH şi FSH. structurile lor, genele, receptorii, rolurile biologice şi reglarea lor (inclusiv prin acţiunile de feedback negativ ale hormonilor steroizi) au fost studiate intensiv." [M] FSH. LH. şi CG sunt toţi dimeri glicopeptidici cu aceeaşi *suhunit* , dar subunităţi *p diferite.*

La femele. LH şi FSH reglează ciclul menstrual (vezi Figurile 23-9 şi 23-11). La începutul ciclului, concentraţiile plasmatice de estradiol şi alţi estrogeni (Fig. 23-l Danil progesteron sunt scăzute. FSH şi LH stimulează mai mulţi foliculi ovarieni să se mărească şi să înceapă să se dezvolte mai rapid decât alţii. După câteva zile, doar un folicul continuă să se dezvolte până la eliberarea unui ovul matur. Secreţiile vaginale şi conice ale uterului ajung la concentraţiile plasmatice maxime în a 14-a zi a ciclului, eliberând un ovul matur, care se schimbă în corpus.

Concentraţiile crescute de estrogeni şi progesteri reglează hipotalamusul şi hipofiza anterioară într-un proces de inhibiţie prin feedback care scade GnRH. LH. şi producţia de FSH. Rezultatul este că ovulaţia ulterioară este inhibată . După cum este descris mai jos în acest capitol, acesta este mecanismul principal prin care produsele anticoncepţionale steroizi inhibă ovulaţia.

Dacă fertilizarea nu are loc în aproximativ ziua 25. corpul galben începe să degenereze, încetinind producţia sa de

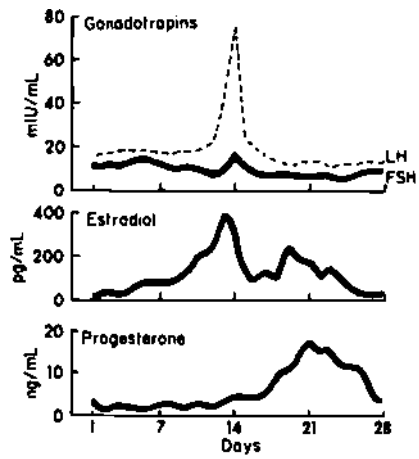


Figure 23–11 ■ Hormone changes in the normal menstrual ciclu.

hormoni. Concentraţiile de estrogeni şi progesteron devin prea scăzute pentru a menţine vascularizarea endometrului . şi rezultatele menstruaţiei.

Acţiunile farmacologice ale hCG sunt în esenţă aceleaşi cu cele ale LH. La femei în timpul sarcinii, hCG secretată de placentă menţine corpul lutcum pentru a continua secreţia de estrogen şi progesteron, inhibând astfel ovulaţia şi menstruaţia.

La masculi (Fig. 23-10). LH stimulează sinteza testosteronului de către testicule, iar împreună, testosteronul şi LH promovează spermatogeneza (producţia de spermă) şi dezvoltarea testiculelor. Testosteronul este, de asemenea, esenţial pentru dezvoltarea caracteristicilor sexuale secundare la bărbaţi. FSH stimulează producţia de proteine şi nutrienţi necesari pentru maturarea spermei.

HORMONI SEXUALI

Deşi estrogenii şi progesteronul sunt de obicei numiţi hormoni sexuali

feminini, iar testosteronul este numit hormon sexual masculin, toți acești steroizi sunt biosintetizați atât la bărbați, cât și la femei. De exemplu, examinarea căii biosintetice din Figura 23-5 dezvăluie că progesteronul servește ca un precursor biosintetic al hidrocortizonului și al dosteronului și. într-o măsură mai mică, la testosteron și la estrogeni. Testosteronul este unul dintre precursorii genei estro. Cu toate acestea, estrogenii și progesteronul sunt produși în cantități mult mai mari la femei, la fel ca și testosteronul la bărbați. Acești hormoni joacă un rol profund în reproducere, în ciclul menstrual și în a oferi femeilor și bărbaților diferențele fizice caracteristice.

Câțiva compuși steroizi modificați, precum și unii compuși nesteroidieni, au activitate estrogenică. S-a produs un număr mare de steroizi sintetici sau semisintetici cu activități biologice asemănătoare cu cele ale progesteronului, iar aceștia se numesc în mod obișnuit *progestative.* Deși estrogenii și progestativele au avut cea mai largă utilizare ca agenți contraceptivi chimici pentru femei și în HRT. spectrul lor »■ide de activitate le-a oferit o diversitate de utilizări terapeutice la femei precum și câteva utilizări la bărbați.

Testosteronul are două tipuri principale de activități: androgenice (promovarea caracteristicilor fizice masculine) și anabolice (consolidarea mușchilor). Au fost pregătiți mulți steroizi androgenici și anabolizanți sintetici și semisintetici . În ciuda eforturilor de a pregăti agenți anabolici selectivi (de exemplu, pentru a ajuta la recuperarea după o boală debilitantă sau o intervenție chirurgicală), toți steroizii „anabolici" au efecte androgenice. Agenții androgeni sunt utilizați în principal la bărbați, dar au o anumită utilitate terapeutică la femei (de exemplu, în ameliorarea anumitor cancere de organe sexuale).

Pe scurt, deși multe produse cu hormoni sexuali au cele mai mari utilizări terapeutice fie la femei, fie la bărbați. aproape toate au anumite utilizări la ambele sexe. Cu toate acestea, concentrațiile mai mari de estrogeni și progesteron la femei și de testosteron la bărbați determină dezvoltarea sistemelor reproductive complementare și diferențe fizice caracteristice femeilor și bărbaților.

Estrogeni [35]

ESTROGENI ENDOGENI

Estrogenii endogeni activi sunt estradiolul, estrona și estriolul. Estradiolul oferă cea mai mare activitate estrogenică.

cu activitate mai mică pentru estronă și cea mai mică activitate cu es triol. Acest interval de activitate este paralel cu afinitatea acestor estrogeni pentru ER. [6] dar activitățile in vivo ale acestor compuși sunt, de asemenea, afectate de interconversiile dintre metaboliții activi și inactivi.

BIOSINTEZA

Estrogenii sunt sintetizați prin acțiunea enzimei aromataze asupra androstenedionei sau testosteronului (Fig. 23-5). Ele sunt produse în mod normal în cantități relativ mari în ovare și placentă, în cantități mai mici în glandele suprarenale și în urme în testicule. La femeile în postmenopauză, majoritatea estrogenilor sunt sintetizați în țesutul adipos și în alte situsuri nonovare. Aproximativ 50 până la 350/zg/zi de estradiol sunt produse de ovare (în special corpus lu tcum) în timpul ciclului menstrual. În primele luni de sarcină, corpus lutcum produce cantități mai mari de estradiol și alți estrogeni; placenta produce cea mai mare parte a hormonului circulant la sfârșitul sarcinii. În timpul sarcinii . nivelurile de estrogen din sânge sunt de până la 1.000 de ori mai mari decât în timpul ciclului menstrual.

METABOLISMUL ESTROGENILOR

Metabolismul estrogenilor naturali a fost revizuit în detaliu. [37] Cei trei estrogeni primari la femei sunt 17)3- cstradiol. estronă și estriol (16a. l7)3-estriol). Deși l7)3-estradiolul este produs în cele mai mari cantități, acesta este rapid oxidat (sec. Fig. 23-12) la estronă, estrogenul care se găsește în cea mai mare concentrație în plasmă. La rândul său, estrona este transformată în estriol, principalul estrogen găsit în urina umană, prin hidroxilare la Cl6 (pentru a furniza 16a-hidroxil) și reducerea cetonei Cl7 (l7)3-hidroxil). Estradiolul poate fi, de asemenea, transformat direct în estriol. În placenta umană, cel mai abundent estrogen sintetizat este estriolul. Cu toate acestea, atât la femeile însărcinate, cât și la cele care nu sunt gravide, cei trei estrogeni primari sunt metabolizați și în cantități mici de alți derivați (de exemplu, 2-hidroxiestronc. 2-metoxicstronc. 4-hidroxicstronc. și !6)3-hidroxi-l7)3-estradiol). Doar aproximativ 50% din estrogenii administrați terapeutic (și diferiții lor metaboliți) sunt excretați prin urină în primele 24 de ore. Restul sunt excretate în bilă și reabsorbite; în consecință, sunt necesare câteva zile pentru eliminarea completă a unei doze date.

Conjugarea pare a fi foarte importantă în transportul și metabolismul estrogenului. Deși estrogenii sunt neconjugați în ovare, cantități semnificative de estrogeni conjugați pot predomina în plasmă și alte țesuturi. Cea mai mare parte a conjugării are loc în ficat. Conjugații de estrogeni primari găsiți în plasmă și urină sunt glucuron idurile și sulfații. Ca săruri de sodiu, ele sunt destul de solubile în apă . Glucuronida de sodiu a estriolului și esterul sulfat de sodiu al estronei sunt prezentate în Figura 23-12.

ACTIVITĂȚI BIOLOGICE ALE ESTROGENILOR

Pe lângă faptul că au roluri importante în ciclul menstrual (descris mai sus), estrogenii și. într-o măsură mai mică, progeserona sunt în mare măsură responsabile pentru dezvoltarea caracteristicilor sexuale secundare la femeile la pubertate. Estrogena provoacă o proliferare a sistemului ductil al sânilor, iar progesteronul stimulează dezvoltarea sistemului alveolar.

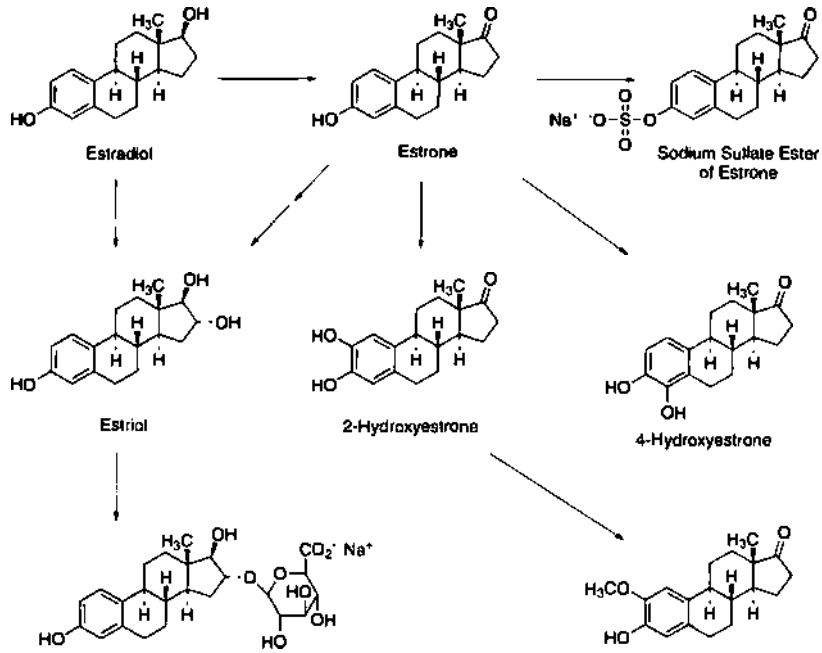


Figure 23-12 ■ Metabolites of 17/J-estradiol and estrone.

Estrogenii stimulează, de asemenea, dezvoltarea lipidelor și a altor țesuturi care contribuie la forma și funcționarea sânilor. Sunt implicați și hormonii hipofizari și alți hormoni. Retenția de lichide în sâni în etapele ulterioare ale ciclului menstrual este un efect comun al estrogenilor.

Estrogenii stimulează direct creșterea și dezvoltarea vaginului, uterului și trompelor uterine și. în combinație cu alți hormoni, joacă un rol principal în excitația sexuală și în producerea contururilor corpului femeii mature. Pigmentarea mameloanelor și a țesuturilor genitale și stimularea creșterii părului pubian și subrat (eventual cu ajutorul unor cantități mici de testosteron) sunt alte rezultate ale acțiunii estrogenului.

Modificările fiziologice de la menopauză subliniază rolurile importante ale estrogenilor la tânără. Sânii și țesuturile reproductive se atrofiază, pielea își pierde o parte din suplețe, ateroscleroza coronariană și guta devin pentru prima dată potențiale probleme de sănătate, iar oasele încep să își piardă din densitate din cauza scăderii conținutului de minerale.

CLASELE STRUCTURALE—ESTROGENI

După cum se arată în Figura 23-13. Există trei clase structurale de estrogeni: estrogeni steroidieni, dietilstilbestrol și derivați . și fitoestrogeni. (Fiecare clasă este rezumată în secțiunile care urmează.) Estrogenii steroizi includ estrogenii naturali găsiți la oameni și alte mamifere, precum și derivați semisintetici ai acestor compoziții.

lire sterline. Din cauza metabolismului rapid, estradiolul însuși biodisponibilitatea orală slabă. Adăugarea unei grupări I7a-alchil la structura estradiolului blochează oxidarea la estronă. Prin urmare, etinilestradiolul este foarte eficient pe cale orală, în timp ce estradiolul în sine nu este. Majoritatea estrogenelor steroizi utili din punct de vedere terapeutic sunt produși semisintetic din precursori naturali, cum ar fi diosgenina. un sterol vegetal.

Estrogeni steroizi - Estrogeni conjugați, Estrogeni esterificați. Estrogenii conjugați (uneori numiți estrogeni ecvine) sunt metaboliți legați de estradiol obținuți inițial din urina cailor, în special a iepelor gestante. Premarin. principalul produs de estrogen conjugat de pe piață . este un amestec de numeroși componente care se obține încă din urina de iapă. Estrogenii ecvini sunt în mare parte amestecuri de sulfat de sodiu estronă și sulfat de sodiu echilin. Echilină și echilenină sunt produse puțin sau deloc la oameni. Grupările sulfat trebuie îndepărtate metabolic pentru a elibera estrogenii activi. Estrogenii conjugați care derivă exclusiv din precursorii plantelor sunt de asemenea pe piață. Estrogenii legați sunt, de asemenea, în principal o combinație de sulfat de estronă de sodiu și sulfat de sodiu de echilină, dar într-un raport diferit față de estrogenii conjugați. Estrogenii esterificați sunt acum preparați exclusiv din steroli vegetali.

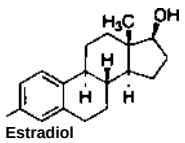
Derivați de dietilstilbestrol. La prima vedere, ar putea fi surprinzător faptul că moleculele nesteroidiene, cum ar fi dietilstil-

besIrol (DES) ar putea avea aceeași activitate ca estradiolul sau alți estrogeni. DES poate fi privit, totuși, ca o formă de estradiol cu inele B și C deschise și un inel cu șase atomi de carbon D. Activitatea analogilor DES a fost explicată în 1946. S-a propus ca distanța dintre cele două grupări OH fenol DES să fie aceeași cu distanța 3-OH la 17-OH a estradiolului; prin urmare, ambele s-ar putea potrivi cu același receptor. Chimiștii medicinali moderni au arătat că distanța OH-OH este de fapt 12,1 A în DES și 10,9 A în estradiol. În soluție apoasă, totuși, estradiolul are două molecule de apă legate de hidrogen la 17-OH. Dacă una dintre cele două molecule de apă este inclusă în măsurarea distanței, există o potrivire perfectă cu cele două grupe OH ale DES (Fig. 23-14). Acest lucru sugerează că apa poate avea un rol important pentru estradiol în locul său receptor. Acum este în general acceptat că estrogenii trebuie să aibă un fragment fenolic pentru legare.

dar unii cercetători propun că receptorul poate fi suficient de flexibil pentru a se adapta la distanțe diferite dintre cei doi hidroxili cheie. Acest punct despre estrogenii care au nevoie de un inel fenolic pentru legarea de mare afinitate la ER este critic. Steroizii cu un inel fenolic A și compușii fenolici înrudiți le lipsește legarea cu afinitate mare la ceilalți receptori hormonali steroizi.

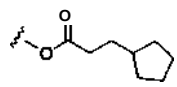
Au fost sintetizați mii de analogi DES și din aceștia au apărut multe produse, inclusiv dienestrol și benzestrol. Atâta timp cât relația de distanță OH-la-OH este menținută, activitate estrogenică semnificativă se găsește de obicei în derivatul DES. Fără legătura dublă centrală și două grupări etil sau alte alchil, molecula își pierde toată rigiditatea și forma, distanța OH-OH nu este fixată și activitatea este abolită. Reducerea dublei legături a DES are ca rezultat doi diastereomeri ai hexestrolului. Forma *mezo* este

1. Estrogeni și derivați steroizi

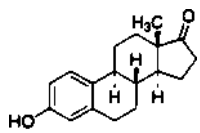


Estradiol
(oral, transdermic, cremă, inel vaginal)

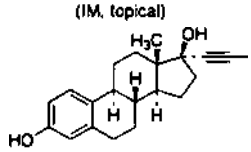
Esteri pentru IM
3-benzoat de estradiol
Estradiol 17-valerale
Estradiol 17-cipionat



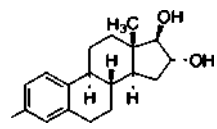
Cyclopenylpropionate
= cipionat



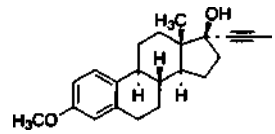
Estrone
(IM, topical)



Ethinyl Estradiol
(Oral)



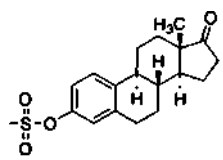
Estriol
(Oral, topical)



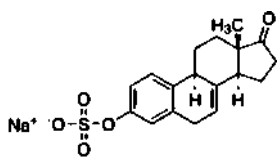
Etinil Estradiol 3-Mettiylettier;
Mestranol
(oral)

(a) Estrogeni conjugați: 50-65% Sulfat de estronă de sodiu (oral, IM, IV, cremă vaginală) 20-35% Sulfat de sodiu Eqlln plus compuși neestrogenici

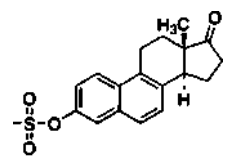
(b) Estrogeni esterificați: 70-85% Sulfat de estronă de sodiu (oral) 6,5-15% Sulfat de echilină de sodiu
plus compuși neestrogenici



Sodium Estrone Sulfate



Equlln Sodium Sulfate



Sodium Equilenin Sulfate

Altă sare disponibilă Sulfat de estronă de piperazină

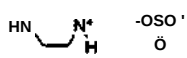
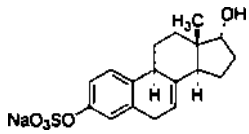
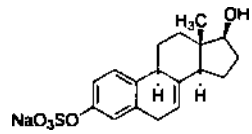


Figura 23-13 ■ Estrogeni naturali și sintetici.

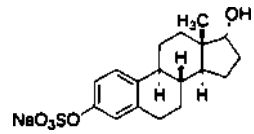
2. Estrogeni și derivați steroizi (continuare)



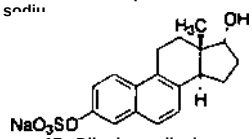
17 sau- Dihidroequilln sulat de sodiu



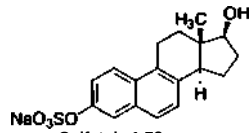
17|i-Dihidroequilln Sutfat de sodiu



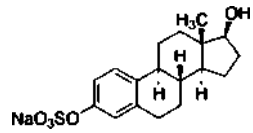
Sulat de sodiu 17a-estradiol



17a-Dlhydroequilenln sulfat de sodiu

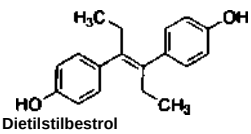


Sulfat de 1 7ß-dihidroequilenină de sodiu

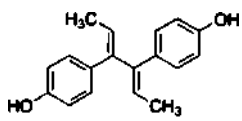


Sodium 17ß-Estradiol Sulfate

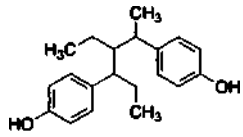
3. Dietilstilbestrol și derivați (cremă orală, vaginală)



Dietilstilbestrol (disponibil ca difosfat pentru injecție IV)

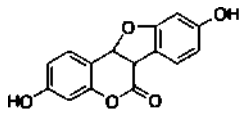


Dienestrol

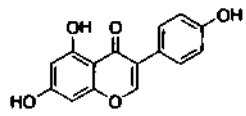


Benzestrol

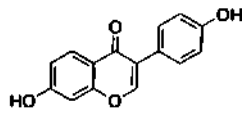
4. Estrogeni din plante (Phvtoeslroqens)



Coumestrol



Genistein

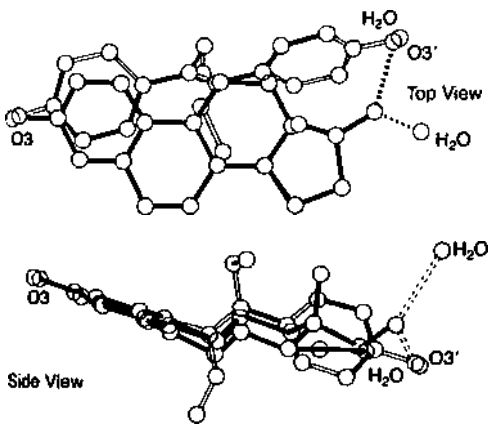


Daidzein

Figura 23-13 ■ *Continuare*

activ deoarece distanța OH-OH este menținută. În izomerul *treo* , există totuși repulsie sterica a celor două grupări etil. Cele două grupări fenol se rotesc pentru a ameliora repulsia, distanța OH-OH este modificată și, în consecință . izomerul *treo* este inactiv (fig. 23-15).

***Fitoestrogenii.* Câteva substanțe naturale din plante care au caracteristici structurale generale similare cu cele ale DES și estradiolului au, de asemenea, efecte estrogenice și au fost denumite *fitoestrogeni.* [v>] Acestea includ genistcin. din boabe de soia și o specie de trifoi, ilaidzcin. din boabe de soia; și cume- strol. găsite în anumite leguminoase. Genisteina și daidzeina sunt**
exemple de izoflavone. Acestea și altele au activitate antifertilih la animale. [40] Au fost făcute multe afirmații cu privire la efectele benefice ale consumului de produse care conțin acești fitoestrogeni, inclusiv prevenirea și tratarea bolilor cardiovasculare, reducerea simptomelor de postmenopauză și prevenirea osteoporozei. Din cauza numeroaselor alte componente prezente în multe dintre produsele comerciale, precum și a lipsei de studii bine concepute pentru a testa efectele staniului? fitoestrogenii înșiși, cu toate acestea, efectul pozitiv asupra sănătății, în special datorită acțiunii hormonale directe a genei fitoc, este incert. Au fost ridicate și întrebări cu privire la o posibilă contribuție a fitoestrogenilor la o creștere



Estradiol (H 2 O) 2 = linii întunecate
DES - linii luminoase

figura 23-14 ■ Grafică computerizată. Suprapunerea estra diolului |H,O); *(linii întunecate)* cu DES *(linii luminoase)* (Prin amabilitatea Medical Foundation of Buffalo, Inc.)

incidenta cancerului de san. Aceste preocupări, însă, sunt contrazise de studii care sugerează un rol cheinuprotector pentru produsele din soia care conțin fitoestrogeni (acest lucru s-ar putea datora altor componente ale amestecului). Istoria lungă de utilizare a produselor din soia în lume și nicio corelație globală cu riscurile crescute de cancer de sân sugerează că orice legătură între fitoeslrogeni în general și cancerul de sân este destul de mică. "

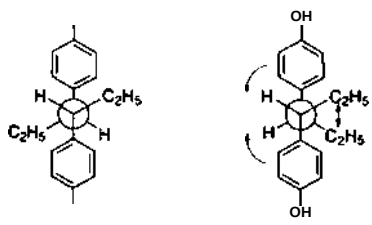
Studii recente au demonstrat că genisteina (și probabil alți fitoestrugeni) se leagă preferențial la ER^ peste H/ [1] Relevanța clinică a acestei diferențe de legare este neclară, dar sugerează diferențe între fioes-Uvgens și estrogeni clasici care ar trebui explorate.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE ALE ESTROGENILOR

Controlul nașterilor. O utilizare majoră a estrogenilor este pentru inhibarea ovulației, în combinație cu progestative. Agenții de control al nașterii steroidieni care conțin estrogeni sunt discutați în secțiunea despre contracepția chimică de mai târziu în acest capitol.

Inactiv

figura 23-15 ■ Importanţa conformaţiei şi rigidităţii în activitatea estrogenului.



Hexestrol
Active

Threo isomer

Terapia de substituție hormonală. O altă utilizare majoră a estrogenilor este în HRT pentru femeile în postmenopauză. Pentru această utilizare. un progestativ este adesea inclus pentru a vă opune efectelor estrogenilor și țesutului endometrial. HRT este tratată mai în profunzime mai târziu în capitol.

Tratamentul deficitului de estrogen din insuficiența ovariană sau după ooforectomie. Terapia cu estrogeni, de obicei cu un progestativ, este frecventă în cazurile de insuficiență ovariană și după ooforectomie.

Tratamentul cancerului de sân avansat, inoperabil la bărbați și femei în postmenopauză și al cancerului de prostată avansat, inoperabil la bărbați. Estrogenii sunt utilizați pentru a trata cancerul de sân inoperabil la bărbați și la femeile aflate în post-menopauză, dar terapia cu estrogeni poate, de fapt, să stimuleze cancerele de sân existente la femeile aflate în pre-nupauză. Modulatorul selectiv ER tamuxifen este raportat că are mai puține efecte secundare; prin urmare, este de obicei preferat. Estrugenii au fost, de asemenea, utilizați pentru a trata cancerul de prostată inoperabil, dar analogii GnRH sunt acum în general preferați din cauza mai puține efecte secundare nedorite.

Estrogeni și cancer. Mulți ani de studii au stabilit cu fermitate o asociere între consumul de estrogen și riscul crescut de cancer de sân. Riscul este asociat, oricum . cu momentul expunerii la estrogen, duza de estrogen. durata de utilizare. și tipul uf estrogen utilizat. [1 '] O pacientă ar trebui să discute cu medicul ei cu atenție riscurile potențiale de cancer de sân înainte de a începe terapia cu estrogeni. Estrogenii neopoziți în HRT pentru femeile aflate în postmenopauză sunt, de asemenea, legați de un risc crescut de carcinom endometrial, care este baza pentru includerea unui progestativ în multe forme de HRT. [44]

DES Babies. De la sfârșitul anilor 1930 până la începutul anilor 1950. s-a crezut că tratamentul cu DES ar putea ajuta femeile însărcinate care au avut tendința de a avorta să aibă sarcini la termen . Pe lângă faptul că credința a fost incorectă, s-a raportat ulterior că fiicele femeilor care au luat DES în timpul sarcinii („bebelușii DES") aveau un risc ridicat de anomalii vaginale, cervicale și uterine, împreună cu un risc scăzut de adenocarcinom vaginal cu celule clare. [45] Femeile expuse la DES in utero care au dezvoltat probleme ale tractului genital au un risc mult mai mare de infertilitate decât femeile neexpuse. [4 "] Un efect pulmonar pe termen lung asupra femeilor care au fost tratate cu DES în timpul sarcinii este un risc ușor mai mare de cancer de sân decât pentru femeile la care nu au fost expuse, deși nu a crescut riscul de apariție a endometrului ovarian. sau s-au observat alte tipuri de cancer. [47]

PRODUSE DE ESTROGEN

Estrogenii sunt disponibili comercial într-o mare varietate de forme de dozare: tablete orale, creme și spume vaginale, plasturi transcrmici și preparate de dozare intramusculară.

Estradiol, USP. Estradiol. estra-l.3.5(10)-trien-3.17/3-diol. este cel mai activ dintre estrogenii steroizi naturali. Deși grupa sa 17^-OH este vulnerabilă la oxidarea bacteriană și enzimatică la estronă (Fig. 23-12). poate fi protejat temporar ca ester sau protejat permanent prin adaos

o grupare 17a-alchil (dând 17a-etinilestradiol și 3-metil eterul, mestranol. estrogenii cei mai des utilizați în contraceptivele orale). Solubilitatea crescută în ulei a 3- și 17^-esteri (față de estradiol) permite esterilor să rămână în ulei la locul de injectare pentru perioade îndelungate. Acești derivați ilustrează principiile modificării steroizilor prezentate în Figura 23-6. Produsele transdermice cu estradiol evită metabolismul de primă trecere, permițând estradiolului să fie la fel de eficient ca estrogenii orali pentru tratarea simptomelor menopauzei. Estradiolul în sine nu este de obicei foarte eficient pe cale orală din cauza metabolismului rapid, dar este

disponibilă o formulare orală de estradiol micronizat care permite o absorbție mai rapidă a medicamentului (Estrace). Esterii de estradiol disponibili comercial sunt următorii:

Estradiol 3-bcnzoale. USP
Estradiol 17-valcrat, USP
Estradiol 17-cipionat. USP

Estrone, USP. Estrona, 3-hidroxiestra-l.3,5(10)-trien-17-onă, este mai puțin activă decât estradiolul, dar mai activă decât metabolitul său, estriolul. Ca sare a esterului său 3-sulfat, estrona este ingredientul principal în estrogenii conjugați, USP. și estrogeni esterificați, USP. Deși obținut inițial din urina tescovilor gravide (aproximativ 10 mg/L). estrona este acum preparată sintetic.

SULFAT DE ESTRONĂ DE PIPERAZINĂ (3-SUI.FOXV-ESTRA-1,3,5(10)- TRIEN-17-ONF. SARE DE PIPERAZINĂ), USP. Toate sărurile de estrone 3-sulfat au avantajul farmaceutic evident de solubilitate crescută în apă și absorbție orală mai bună. Acizii transformă sărurile în esteri 3-sulfați liberi și provoacă o anumită hidroliză a esterului. Acest lucru nu pare să afecteze în mod negativ absorbția, dar trebuie evitată precipitarea esterilor sulfati liberi în preparatele farmaceutice acide. Molecula de piperazină dibazică acționează ca un tampon, oferindu-i o stabilitate mai mare.

ESTROGENI CONJUGAȚI, USP. Termenul de estro *gens conjugat* se referă la amestecul de conjugați sulfat de componente estrogenice izolate din urina *de iapă gestantă* (Premarin). Acești compuși sunt denumiți și ca *CEE* (estrogeni ecvine conjugați). Estrogenii conjugați conțin 50 până la 65% sulfat de estronă de sodiu și 20 până la 35% sulfat de echilin de sodiu (pe baza conținutului total de estrogen al produsului). Premarin conține, de asemenea, esteri sulfat de 17a-estradiol. 17a-dihidroechilină și 17,8-dihidroechilină, în plus față de alte componente minore. Deși cel mai frecvent sunt utilizați în HRT pentru a trata simptomele postmenopauzei, estrogenii conjugați sunt utilizați pentru întreaga gamă de indicații descrise mai sus, cu excepția controlului nașterii.

ESTROGENI SINTETICI CONJUGAȚI, A. Cenestinul este un amestec de nouă substanțe estrogenice (Fig. 23-13): sulfat de estronă de sodiu, sulfat de echilin de sodiu, sulfat de echilenin de sodiu, sulfat de dium 17a-estradiol, sulfat de 17/3-estradiol de sodiu, sulfat de sodiu 17a-estradiol, sulfat de sodiu 17a-estradiol. sulfat de 17/3-dihidroechilină, sulfat de l7a-dihidroechilenină de sodiu și sulfat de 17^-dihidroechilenină de sodiu. Aceste substanțe estrogenice sunt sintetizate din steroli de soia. Termenul *sintetic* a fost adăugat înainte de estrogeni conjugați pentru a indica acest lucru

acest produs este diferit de (nu echivalent cu) estrogenii conjugați derivați din urina de iapă. „A" care urmează după nume indică faptul că acesta este primul amestec aprobat de estrogeni sintetici conjugați. Produsele estrogenice conjugate sintetice ulterioare vor fi denumite în ordine, cu descriptorii finali „B. C, D," etc. Cenestin este aprobat pentru tratamentul simptomelor vasomotorii de la m<xlerat până la severe și atrofiei vulvare și vaginale asociate menopauzei.

ESTERIFIF.D ESTROGENI, USP. Estrogenii esterificați (Eslnttab. Menest) conțin unii dintre aceiași conjugați sulfat de estrogeni prezenți în estrogenii conjugați, dar raporturile acestor componente și compoziția componentelor minore ale produselor diferă. Aceste produse conțin 75 până la 85% sulfat de estronă de sodiu și 6 până la 15% sulfat de echilin de sodiu, într-o asemenea proporție încât totalul acestor 2 componente reprezintă 90% din conținutul total de estrogeni esterificați. Estrogenii esterificați își găsesc aceleași utilizări ca și estrogenii conjugați.

Estriol, USP. Estriol. estra-l.3.5(IO)-trien-3.16«.l7^ triol. este disponibil pentru combinare într-un număr de formulări diferite pentru utilizare în HRT. Poate fi utilizat singur sau în combinație cu estradiol (Bi-Est) sau cu estradiol și estronă (Tri-Est).

Etinilestradiol, USP. 17a-Etinil estradiolul are marele avantaj față de alți produși de estradiol de a fi activ oral!). Este egal cu estradiol ca potență prin injecție, dar este de 15 până la 20 de ori mai activ pe cale orală. Calea metabolică principală pentru etinilestradiol este 2-hidroxilarea de către izoenzima 3A4 a citocromului P-450 (CYP 3A4). urmată de conversia la 2- și 3-metil eteri de către catecol-O-mctyltransferasc. 3-metil eterul etinilestradiolului este mestranolul. USP. utilizat în contraceptivele orale. Mestranolul este un promedicament care este 3-O-demetilat la etinilestradiolul activ. O doză de aproximativ 50 *pg* de mestranol are o acțiune estrogenică aproximativ echivalentă cu 35 *pg* de etinilestradiol oral. Demetilarea este mediată în principal de CYP 2C9. [4S]

Dietilstilbestrol, USP. Dietilstilbestrol, aa-dictil-(£)-4,4/-stilbenediol, DES. este cel mai activ dintre estrogenii nesteroidieni (vezi sub titlul. Gaze structurale – Estrogeni, mai sus), având aproximativ aceeași activitate ca estrona atunci când este administrată intramuscular. Izomerul *cis* are doar o zecime din activitatea *trans*. Acest lucru se datorează în principal poziționării necorespunzătoare și distanței (~7A) dintre hidroxilii din izomerul *cis* . Izomerul *trans* este bine absorbit pe cale orală și metabolizat lent și. în consecință, a fost un estrogen popular în multe scopuri medicale, dar efectele secundare nedorite au limitat sever utilizarea acestuia. Esterul difosfat , *dietilstilbestrol difosfat. USP.* disponibil pentru utilizare intravenoasă. este utilizat numai pentru cancerul de prostată. Toxicitatea cardiovasculară, inclusiv tromboza venoasă profundă și infarctul miocardic, limitează utilizarea acestuia. totuși.* [19 Sarea] difosfată are o mare solubilitate în apă, așa cum s-ar putea prezice din Tabelul 23-1. Înainte de anii 1970. DES a fost folosit pe scară largă în doze mici ca ajutor pentru îngrășarea vitelor, dar din cauza potențialei legături cu cancerul, a fost interzis ca aditiv în hrana animalelor.

Notă: Toți derivații de stilben, cum ar fi DES și dienestrol. sunt sensibile la lumină și trebuie păstrate în recipiente rezistente la lumină .

Dienestrol, USP. Dienestrol. 4,4'-(1,2-dietiliden-l. 2-etandiyl (bisfenol. este activ pe cale orală, dar este disponibilă în prezent numai ca cremă topică. Crema este utilizată pentru tratarea vaginitei atrofice).

MODULATORI SI ANTIESTROGENI SELECTIVI DE RECEPTOR DE ETROGEN

În timp ce estrogenii au fost foarte importanți în contracepția chimică și HRT. compușii care pot antagoniza ER au fost de mare interes pentru tratamentul cancerelor de sân dependente de estrogen. Biopsiile tumorale au arătat că ER este prezentă în aproximativ 60% dintre cancerele de sân primare și majoritatea răspund la blocarea estrogenului. Din păcate, cele mai multe dintre aceste cancere de sân legate de ER dezvoltă și rezistență la terapia antiestrogenă în decurs de 5 ani. În schimb, doar aproximativ 6% din țesuturile mamare non-maligne au ER semnificativ prezent. Trei compuși care sunt utilizați clinic pentru acțiunea antagonistă a estrogenului în tratamentul cancerului de sân sunt tamoxifenul, toremifenul. și fulvcstrant (Fig. 23-16). Două agenți suplimentari care pot antagoniza ER sunt clomifenul. care este folosit ca stimulent al ovulației și raloxifen, care este utilizat pentru prevenirea și tratamentul osteoporozei .

Tamoxifenul și clomifenul au fost numiți în mod tradițional „• antagoniști ai *receptorului trogett (ER)* sau *antiestrogett,* referirea la acești compuși ca antagoniști ER, totuși, nu descrie cu exactitate modul în care acești compuși funcționează in vivo. În timp ce tamoxifenul este un antagonist ER în țesutul mamar, are acțiuni agoniste asupra endometrului, ficatului, osului și sistemului cardiovascular. Din cauza efectelor diferențiale agoniste și -antagoniste ale acestor tipuri de compuși asupra ER. în funcție de țesutul specific, a fost inventat un nou termen: *modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen* (SERM). Un SERM este un medicament care are activitate estrogenică specifică țesutului. Deși mulți compuși prezintă activitate SERM, câțiva agenți sunt antagoniști în toate țesuturile. Acești compuși sunt numiți *aittlestrogeni,* iar fulvcstrant este un exemplu (Fig. 23-16). Tamoxifenul și clomifenul sunt adesea menționate în literatura mai veche ca *antiestroget.*

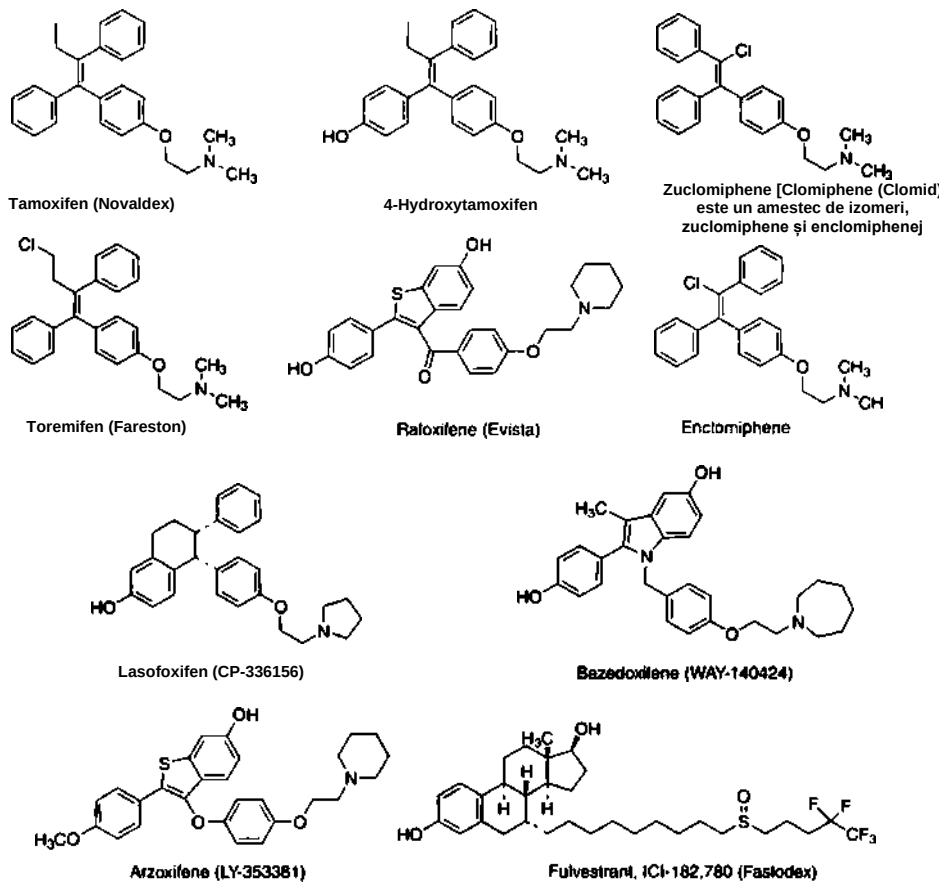


Figura 23-16 ■ **Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM) și antiestrogeni.**

Tamoxifenul a fost utilizat pe scară largă în tratarea cancerelor de sân primare care sunt dependente de ER. [50, 51] Pentru femeile în premenopauză cu boală metastatică, tamoxifenul este o alternativă și adjuvant cu ooforectomie, iradiere ovariană și mastectomie. Utilizarea tamoxifenului. cu toate acestea, nu este fără probleme. Tamoxifenul crește incidența polipilor endometriale . hiperplazie și carcinom și sarcoame uterine. Riscul de cancer endometrial rezultat din tamoxifen este. cum oricum . mult mai mici decât „reducerile modeste, dar extrem de semnificative ale morbidității și mortalității cauzate de cancerul de sân". [52] Din cauza riscului crescut de cancer endometrial cu terapia cu tamoxifen, tamoxifenul trebuie utilizat pentru prevenirea cancerului de sân numai la femeile cu risc crescut. Femeile fără antecedente familiale de cancer de sân sau alte riscuri nu ar trebui să utilizeze tamoxifen în acest mod.

Raloxifenul este un alt SERM. dar profilul său de activitate diferă de cel al tamoxifenului. Raloxifenul este un antagonist ER atât în sân, cât și în țesutul endometrial, dar are acțiune agonistă asupra osului și acționează ca un agonist estrogen în scăderea colesterolului total și a lipoproteinei cu densitate joasă (LDL). Diferențele structurale subtile dintre cele două medicamente stau la baza profilurilor de activitate distincte. [55] Acțiunea agonistă asupra țesutului osos stă la baza utilizării acestui medicament pentru tratarea osteoporozei .

O întrebare cheie este de ce compuși precum tamoxifenul și raloxifenul prezintă acțiune antagonistă în unele țesuturi, dar acțiunea precedentă în alte țesuturi? Evoluții majore din ultimii câțiva ani încep să ofere răspunsul la această întrebare ". [1, 26] - - [7] - [54] Tamoxifen. [55] raloxifen și estradiol" se leagă cu toții de ER în același loc, dar modurile lor de legare sunt diferite. În plus, fiecare induce o conformație distinctă în regiunea de transactivare a domeniului de legare a ligandului," Aceste conformații unice dictează modul în care complexul receptor-ligand va interacționa cu proteinele corelatoare (coactivatoare sau compresoare). [27] În toate țesuturile, complexul estradiol-ER recrutează coactivatori, astfel încât transcripția genelor este stimulată. În țesutul mamar, atât receptorii legați de raloxifen cât și de tamoxifen previn asocierea cu coactivatori, ci mai degrabă - recrutează corepresorii, astfel încât se observă acțiunea antagonistă. În - țesutul uterin, totuși, complexul raloxifenc-ER recrutează corcpresori. în timp ce complexul tamoxifen-ER recrutează un coactivator. SRC-1, care duce la acțiune agonistă. [54] Un factor suplimentar implicat în această acțiune agonistă a tamoxifenului este contextul în care receptorul ligand interacționează cu gena țintă. ER ligandată poate interacționa direct cu ADN-ul sau poate interacționa indirect, fiind legat de alți factori de transcripție. Când receptorul legat de tamoxifen interacționează într-o manieră legată cu genele țintă din țesutul uterin, coactivatorul SRC-1 este recrutat și este promovată transcripția genei. [27, 54] O înțelegere mai profundă a modului în care receptorii ligandați interacționează cu genele țintă și mecanismele de recrutare a coreglatorilor poate ajuta la explicarea fenomenului de rezistență la tamoxifen, care rezultă din agonismul crescut la tamoxifen în țesutul mamar, [27, 54.]

Lasofoxifenc. bazedoxifenă. și arzoxifenc sunt câteva dintre SERM-urile mai noi care se află în studii clinice în stadiu avansat (Fig, 23-16). Lasofoxifcne și bazedoxifena sunt studiate pentru utilizare în tratamentul osteoporozei, în timp ce arzoxifencul este investigat pentru tratamentul cancerului de sân. Din punct de vedere structural, arzoxifenul este cel mai asemănător cu raloxifenul, cu o punte eterică, mai degrabă decât o punte carbonil, atașată la miezul benzotiofenc. Bazedoxifenul folosește un sistem inel indolic în loc de
benzotiofenul raloxifenului. Bazedoxifenul a fost rezultatul unui program de screening care selectat pentru compuși nu a stimulat sânul sau țesutul uterin. [56] Lasofoxifenul poate fi privit ca un analog constrâns, saturat al 4-hidroxitamoxifenului.

Clomiphcnc este un alt medicament care prezintă acțiuni antiestrogenice . dar nu este folosit pentru tratarea cancerului de sân sau a osteoporozei : mai degrabă, este folosit pentru creșterea șanselor de succes a sarcinii. Aplicația terapeutică a clomifenului ca stimulent al ovulației rezultă din capacitatea sa de a crește producția de GnRH de către hipotalamus. Mecanismul este, probabil, o blocare a inhibării feedback-ului estrogenilor produși de ovare (prin antagonism ER), hipotalamusul și hipofiza interpretează semnalul fals că nivelurile de estrogen sunt scăzute și răspund prin creșterea producției de GnRH. GnRH crescut. la rândul său, duce la creșterea secreției de LH și FSH. maturizarea foliculului ovarian și ovulația (așa cum este descris mai sus în acest capitol, secțiunea Fig. 23-9). Suportul pentru mecanismul de inhibare a feedback-ului este oferit de tehnologie cu animale experimentale în care clomifenul nu are niciun efect în absența unei glande pituitare funcționale.

Nașterile multiple se repetă în aproximativ 10% din timp cu pacienta care ia clomifen. și malformații congenitale la 2 până la 3% dintre nou-născuții vii. „Bufeurile" vasomotorii apar aproximativ 10% din timp, iar mărirea anormală a ovarelor despre Uli Disconfortul abdominal trebuie discutat imediat!) cu medicul.

SERM SI PRODUSE ANTIESTROGENE

Citrat de tamoxifen, USP. Tamoxifen. 2-[4-(l2-di-fenil-1-butenyDphenoxyl-AUV-dirnethylcthanamine (Nol vadex). este un SERM trifeniletilen utilizat pentru tratarea carcinomului mamar precoce și avansat la femeile aflate în postmenopauză. Ta moxifenul este utilizat ca tratament adjuvant pentru cancerul de sân la femei după mastectomie și reduce iradierea mamară - contralaterală în cazul cancerului de sân . care primesc terapie adjuvantă cu tamoxifen este, de asemenea, eficient în tratamentul cancerului de sân metasiatic atât la femei, cât și la bărbați, la femeile aflate în premenopauză cu cancer de sân metastatic, tamoxifenul este o alternativă la ooforectomie sau iradierea ovariană pentru a reduce incidența cancerului de sân la femei fulger, greață, vărsături, reducerea trombocitelor și (la pacienții cu metastaze osoase) hipercalcemie.

Principalul metabolit al tamoxifenului este A'-desmelhiltamoxifen. care atinge niveluri la starea de echilibru mai mari decât tamoxifenul în sine. Se crede că ^-desmctyltamoxifenul contribuie semnificativ la efectul antiestrogenic general. Un alt me tabolit. 4-hidnixitamoxifen. este un anticslrugi mai puternic decât tamoxifenul, dar pentru că este doar un metabolit minor al tamoxifenului, probabil că nu contribuie semnificativ la efectele terapeutice. 4-hidroxitamoxifen. cu afinitatea sa mai mare pentru ER. cu toate acestea, a fost utilizat pe scară largă în studiile farmacologice ale acestor receptori. Concentrațiile de tamoxifen sunt reduse dacă sunt administrate concomitent cu rifampină, un inductor al citocromului P-450.

Citrat de toremifen, USP. Toreinifcnc. 2-|4-|(IW-clor-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-A'JV-dinietil-

etanainina (Fareston), diferă structural de tamoxifen doar prin faptul că are o grupare cloretil (mai degrabă decât o grupare etil) atașată la structura trifeniletilenc. După cum era de așteptat, acțiunile farmacologice ale toremifenului și tamoxifenului sunt destul de asemănătoare. Toremifenul este, de asemenea, un SERM. cu acțiune antagonistă a estrogenului în țesutul mamar, dar acțiune agonistă în endometru, asupra țesutului osos și asupra profilurilor lipidice serice. Deși toremifenul pare să aibă un risc mai mic de a provoca cancer endometrial decât tamoxifenul, utilizarea sa limitată în comparație cu tamoxifenul necesită prudență în evaluarea profilului de siguranță pentru toremifen. [57] Toremifenul este utilizat în tratamentul cancerului de sân metastatic la femeile aflate la menopauză.

Raloxifen, USP. **Raloxifen. |6-hidroxi-2-t4-hidroxi-feniDbenzo[/?Jthien-3-il114-12-(1-piperidinil)etoxi| feniljnietanona (Evista), este un derivat de benzolhiofen care diferă ușor de SERM-urile trifeniletilene. O diferență structurală cheie este „balamaua" carbonil care conectează lanțul lateral fenolic modificat de sistemul inelar benzotiofen. Această balama este elementul structural cheie care duce la diferite acțiuni la ER." Raloxifenul, spre deosebire de tamoxifen și toremifen, are proprietăți antagoniste asupra endometrului și țesutului mamar și proprietăți agoniste asupra osului și a sistemului cardiovascular. Lipsa acțiunii agoniste asupra țesutului endometrial a fost sugerată ca motiv pentru lipsa cancerului endometrial asociat cu utilizarea raloxifenului și este aprobată pentru tratamentul premenopauzei. pentru prevenirea cancerului de sân la femeile cu risc crescut.**

fulvestrant, USP. **Fulvestrant. 7a-|9-|(4.4.5.5,5-penta-nuoropenil)sulfinil]nonil]estra-1.3.5(IO)-trien-3. 17/3- diol (Faslodex). este un antagonist bazat structural pe structura estradiolului, cu un lanț alchil lung, substituit, atașat la poziția 7a a scheletului steroidului. Când este legat de ER. acest lanț alchil induce o conformație a receptorului distinctă de cea formată prin legarea estradiolului sau ta moxifenului, prevenind acțiunea agonistă. Fulvestrantul este un purcantagonist atât la ER, cât și la ER^ și un downregulator ER (stimulează degradarea ER), lipsind complet activitatea agonistă care se observă la tamoxifen sau raloxifen. Profilul farmacologic diferit al fulvestrantului permite utilizarea acestui agent la femeile care au suferit o progresie a bolii după ° terapie antiestrogenică alternativă la tamoxifenul (aromaptază).**

Citrat de clomifen, USP. **Citrat de clomifen. 2-|4- (2-clor-1,2-difenilctenia I lfenoxi |-A/.A/-dietilelhananina (CTomid). este utilizat ca stimulent al ovulației la femeile care doresc să rămână însărcinate. Deși literatura timpurie se referă la clomifen ca un antagonist al estrogenului, este mai precis un** [amestec geometric] **de două clomituri . Izomerii , zuclomifenul *CIS* . Ans *sunt* probabil un compus din (acțiunile izomerilor Iwo.**

19> Hidroxiandrostenodionă

INHIBITORI DE AROMATAZE

Aromataza este un complex enzimatic al citocromului P-450 care catalizează conversia androstenedionei la estronă și a testosteronului în estradiol (fig. 23-5 și 23-17). [61 61] **Complexul este format din nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat redusă (NADPH)-cyUxhromc P-450 reductază . și hemoproteina citocromului P-450. În primele două etape, metilul Cl9 este hidroxilat la CH-OH. și apoi o formă de aldehidă hidrat care se deshidratează pentru a furniza aldehida C19. În etapa finală de aromatizare, carbonul Cl9 este scindat oxidativ la formiat. Au fost propuse o schimbare a hidrurii, transferul de protoni și căile radicalilor liberi, cu eliminarea *cis* a hidrogenului 1^ și 2/3.** [6 ' 1] **La femeile aflate în premenopauză, aromataza se găsește în principal în ovare, dar la femeile aflate în postmenopauză, aromataza se găsește în mare parte în țesutul muscular și adipos.**

După cum sa discutat mai sus cu SERM-urile. unele tipuri de cancer de sân sunt dependente de estrogen. Deoarece reacția aromatazei este unică în căile de biosinteză a steroizilor, ar fi de anticipat că inhibitorii de aromatază ar fi

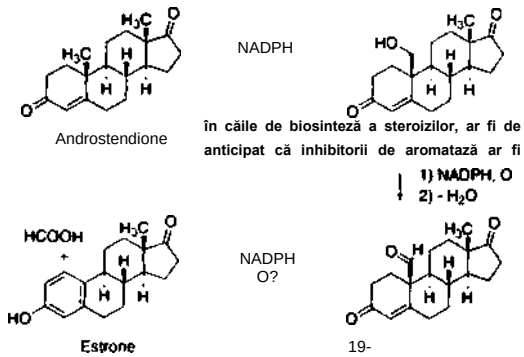


Figure 23-17 ■ Conversion of androstenedione to estrone by aromatase

foarte specifici în blocarea biosintezei estrogenului. Acest lucru s-a dovedit a fi adevărat, iar inhibitorii de aromatază oferă o abordare utilă pentru scăderea nivelului de estrogen în tratamentul cancerului de sân dependent de estrogen. Inițial, inhibitorii de aromatază au fost utilizați ca terapie de linia a doua la femeile aflate în postmenopauză care au eșuat cu terapia cu tamoxifen. Studii recente au indicat, totuși, că inhibitorii de aromatază mai noi pot fi utilizați ca terapie de primă linie și, eventual, pentru prevenirea cancerului la pacienții cu risc crescut. [65]

Inhibitorii aromatazei includ atât compuși steroidieni cât și nesteroidieni. Exemple de inhibitori de aromatază sunt prezentate în Fig. 23-18. Inhibitorii de aromatază de prima generație au fost aminoglutetimida, un compus nesteroidian și testolactona pe bază de steroizi. doi compuși care au fost dezvoltați înainte de a fi recunoscut că eficacitatea lor în tratamentul cancerului de sân se datorează inhibării aromatazei."* Amino glutetimida inhibă, de asemenea, alți P-450 implicați în biosinteza hormonilor steroizi, ceea ce limitează utilizarea sa în tratamentul cancerului de sân. Medicamentele mai noi sunt inhibitori mai puternici și mai specifici ai aromatazei decât compușii anteriori.

Pe lângă testolactonă. au fost utilizați alți doi analogi steroizi. Un analog steroid bine studiat este 4-hidroxi-

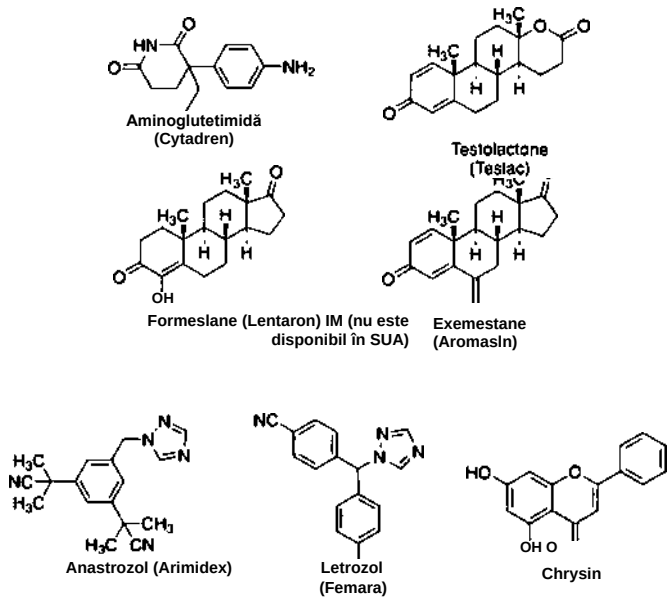


Figure 23-18 ■ Aromatase inhibitors.

androstenedionă (4-OHA; formeslane; Lentaron). care a fost comercializat în Regatul Unit de la începutul anilor 1990 pentru tratamentul cancerului de sân. Deşi iniţial s-a considerat a fi un inhibitor complet reversibil, acum se ştie că formeslane este un inhibitor ireversibil („sinucidere") activat de enzime al aromatazei. O limitare pentru formelane este lipsa disponibilităţii orale. Exemestane este cel mai recent inhibitor de aromatază steroidiană. Este un alt mecanism de inactivare al aromatazei, dar este disponibil pe cale orală şi este foarte selectiv pentru aromatază. Ambii compuşi reflectă modificări structurale minore ale substratului natural, o drostendionă.

Inhibitorii aromatazei nesteroidiene sunt competitivi în inhibitorii care se leagă de situsul activ al enzimei prin coordonarea atomului de fier prezent în grupul hem al proteinei P-450. În afară de aminoglutetimidă, primul inhibitor selectiv de aromatază care a fost comercializat în Statele Unite a fost anastrozolul (Arimidex). Anastrozolul încorporează în structura sa un inel triazol care se poate coordona cu fierul hem. Letrozolul este un alt inhibitor de iriazol-coniaining care este, de asemenea, eficient în tratamentul cancerului de sân.

Inhibitorii disponibili în prezent suprimă nivelurile plasmatice de estrogen (estradiol, estronă şi sulfat de estronă) cu 80 până la 95%. Inhibitori anteriori de aromatază, cum ar fi aminoglutetimida şi lestolaclona. a suprimat estrogenii plasmatici într-o măsură mai mică. Efectele secundare observate adesea cu aminoglutetimidă din cauza inhibării suplimentare a altor enzime biosintetice sunt evitate cu cei mai noi agenţi. Selectivitatea acestor medicamente pentru aromatază este destul de mare.

Ca şi în cazul SERM-urilor. aceste medicamente sunt eficiente numai atunci când celulele canceroase de sân sunt „receptorii de estrogen (ER) pozi
tive." adică răspund şi proliferează în prezenţa estrogenului. Inhibitorii de aromatază pot provoca leziuni fetale la femeile însărcinate şi de aceea sunt contraindicaţi.

Inhibitorii suplimentari nesteroidieni se bazează pe structura flavone. Chrysin este un produs natural flavonoid care are o acţiune inhibitoare a aromatazei in vitro similară cu cea a aminoglutétimidei. [67] Il este izolat din *Passiflora caentlai* şi alte plante. Deşi acest compus nu este utilizat terapeutic ca inhibitor al aromatazei, a găsit o utilizare îndoielnică ca supliment nutriţional în combinaţie cu steroizi anabolizanţi pentru a îmbunătăţi dezvoltarea musculară şi performanţa atletică . Teoria de utilizare este că un inhibitor de aromatază reduce efectele secundare estrogenice ale compuşilor androgeni . Deşi sunt disponibile o varietate de produse suplimente nutritive care conţin crizină, este puţin probabil ca in vivo să se obţină o inhibare semnificativă a aromatazei. Tbc biodisponibilitatea orală a crizinei este foarte scăzută. în principal datorită conversiei eficiente în conjugaţii de glucuronidă şi sulfat corespunzătoare, astfel încât concentraţia plasmatică a crizinei libere este minimă. [611]

PRODUSE INHIBITORI DE AROMATAZE

Anastrozol, USP. Anastrozol, a'.ac/.a'-teiramcthvl-5-(IW-l.2.4-triazol-l-ilmctyl)-l.3-benzencdiai:elonitrik. a fost primul inhibitor specific de aromatază aprobat în Statele Unite. Este indicat pentru tratamentul de primă linie al femeilor aflate în postmenopauză cu cancer de sân avansat sau metastatic şi pentru tratamentul de linia a doua al pacienţilor în postmenopauză cu cancer de sân avansat care au avut progresie a bolii în urma terapiei cu tamoxifen. O indicaţie suplimentară

pentru tratamentul adjuvant al femeilor cu cancer de sân precoce a fost adăugat în 2002. Pacienţii care nu au răspuns la terapia cu tamoxi fen răspund rareori la anastrozol.

Anastrozolul reduce estradiolul seric cu aproximativ 80% după 14 zile de administrare zilnică. Datorită unui timp de înjumătăţire prin eliminare de 50 de ore, anastrozolul este eficient cu o doză zilnică (1 mg). Metabolizarea anastrozolului include hidroxilarea şi glucuronidarea, precum şi N-dealchilarea pentru a produce triazol. Metaboliţii anastrozolului sunt inactivi. Deşi anastrozolul poate inhiba CYP IA2. 2C9. şi 3A4 cu *K,* valori în intervalul micromolar scăzut, concentraţiile de anastrozol atinse în doze terapeutice standard sunt mult mai mici, aşa că anastrozolul ar trebui să nu aibă interacţiuni semnificative P-450.

Letrozol, USP. Lctnizol. 4,4'-(IH-l,2,4-triazol-l-il-metilen)dibenz.onitril (Femara). este utilizat pentru cele mai multe dintre aceleași indicații ca și anastrozolul. Reduce concentrațiile de estrogeni cu 75 până la 95%. cu supresia maximă atinsă în 2 lo 3 zile. Letrozolul este specific pentru inhibarea aromatazei . fără efecte suplimentare asupra tezei biosinei corticoidelor suprarenale. CYP 3A4 și 2A6 sunt implicați în metabolizarea letrozolului în metabolitul principal al carbinolului, care este inactiv . Pierderea inelului triazoic, care este implicat în coordonarea fierului hem, ar explica pierderea activității. Letrozolul inhibă puternic CYP 2A6 in vitro, cu inhibare moderată a CYP 2C19. Efectul acestei inhibiții in vitro asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent este necunoscut . Tamoxifenul reduce semnificativ nivelurile de letrozol dacă sunt utilizate împreună, astfel încât tratamentul combinat cu acești agenți nu este recomandat. [71]'

Exemestane, USP. Excmestane. 6-metilenandrosta- l.4-dienc-3,!7-dionă (Aromasin). este primul inhibitor de aromatază pe bază de steroizi aprobat pentru tratamentul cancerului de sân în Statele Unite. Este un inactivator bazat pe mecanisme care inhibă ireversibil enzima. Nivelurile plasmatice de estrogen sunt reduse cu 85 până la 95% în 2 până la 3 zile, iar efectele durează 4 până la 5 zile. Excmestane nu inhibă niciunul dintre citocromii majori P-450 și nu are, în esență, nicio interacțiune cu receptorii de steroizi, cu o afinitate foarte slabă pentru receptorul de androgeni. Produsul de reducere 17/3-hidroxiexemestan, totuși, are o afinitate mult mai mare pentru receptorul androgen decât părintele (încă de câteva ori mai puțin decât DHT. 0,28% pentru părinte față de -30% pentru metabolit). Semnificația clinică a afinității este probabil minimă din cauza nivelurilor scăzute ale metabolitului produs.

Aminoglutetimidă, USP. Aminoglutetimidă. 3-(4-aminofcnil >-3-ctil-2,6-pipcridincdiona. este utilizat în principal pentru a trata sindromul Cushing, o afecțiune a excesului de steroizi suprarenali , o utilizare în care inhibarea P-450^ a acestui compus i> exploatată mai degrabă decât inhibarea aromatazei . Cancerul de sân Datorită dezvoltării unor inhibitori de aromatază mai selectivi, utilizarea aminoglutetimidei pentru capacitatea sa de a inhiba aromataza nu este acceptată.

Testolactonă, USP. Testolactonă. Acid 13-hidroxi-3-oxo- l3.l7-secoandrosta-l.4-dien-l7-oic iMaclone. a fost

sintetizat inițial ca un posibil steroid anabolic, ținând cont de asemănarea sa structurală cu testosteronul. Diferența structurală cheie față de steroizii anabolizanți este lactona inelului D în loc de inelul ciclopentil tipic. Deși este considerat în multe texte un androgen sau un steroid anabolic (este un - medicament din Schedul 111 datorită clasificării sale ca steroid anabolic). testolactona nu are efecte androgenice in vivo. Se crede că acțiunea sa se datorează inhibării ireversibile a aromatazei. Este un inhibitor relativ slab al aromatazei, dar natura ireversibilă a inhibiției poate duce la efecte prelungite. Inhibarea sa relativ slabă a aromatazei și schema de dozare nedorită (5 comprimate de 50 mg pe zi) oferă acestui agent mai vechi o utilizare limitată în tratamentul cancerului de sân, datorită opțiunilor mai bune disponibile.

Formestane. Formestane. 4-hidroxiandrost-4-enc-3. 17-dione (Lentaron). inițial se credea că este un inhibitor competitiv al aromatazei, dar studiile ulterioare au determinat că este un inactivator ireversibil al aromatazei bazat pe mecanism. Formestane a fost primul inhibitor de aromatază aprobat pentru utilizare în tratarea cancerului de sân în Europa, dar nu este disponibil în Statele Unite. Nu are activitate orală și este utilizat ca o injecție o dată la 2 injecții.

Progestative

PROGESTINE ENDOGENE

Hormonul steroid cheie endogen care acționează la nivelul receptorilor progesteronului este progesteronul. Tuturor celorlalți steroizi endogeni le lipsește o acțiune progestațională semnificativă.

BIOSINTEZA

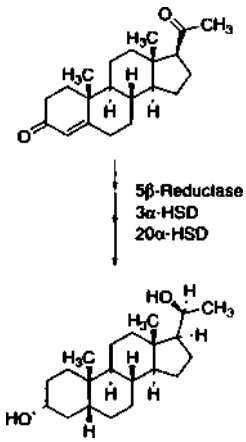
Progesteronul este produs în ovare, testicule și glandele suprarenale. O mare parte din progesteronul care este sintetizat din pregnenolonă este transformat imediat în alți intermediari hormonali și nu este secretat. Vezi calea biosintetică (Fig. 23-5). Corpul galben secretă cel mai mare proges teron. 20 până la 30 mg/zi în ultima etapă sau „luteală" a ciclului menstrual. Bărbații normali secretă aproximativ 1 până la 5 mg de progesteron pe zi.

METABOLISMUL PROGESTERONULUI

Progesteronul are un timp de înjumătățire de numai aproximativ 5 minute atunci când este administrat oral, din cauza metabolismului rapid. Progesteronul poate fi transformat în mulți alți hormoni steroizi (Fig. 23-5) și. în acest sens, are numeroase produse metabolice. Principalul produs excretor al metabolismului progesteronului este însă 5/3-pregnan-3rr,20«-diol și conjugații săi (Fig. 23-19). Etapele care sunt implicate în formarea acestui metabolit sunt reducerea dublei legături C4-5, reducerea cetonei C3 care furnizează 3a-ol. și reducerea cetonei C20. Reducerea la C5 trebuie să precedă reducerea cetonei C3, dar momentul C20 poate varia, în funcție de țesut. [71 77] Caracteristicile structurale care pot bloca reducerea la C5 sau C20 au crescut foarte mult timpul de înjumătățire al derivaților de progesteron.

ACTIVITĂȚI BIOLOGICE ALE PROGESTINELOR

La fel ca estrogenii, progesteronul are o varietate de acțiuni farmacologice, principalele țesuturi țintă fiind uterul.



5p-Pregnane-3a.2OS<ilol
(5ff-Pregnane-3a,20a-diol)

Figura 23-19 ■ Metabolismul progesteronului (momentul etapelor de reducere poate varia). *HSD,* hidroxisteroid dehidrogenază.

sânul, și creierul. Progesteronul scade frecvența generatorului de impulsuri hipotalamic și crește amplitudinea impulsurilor LH eliberate din hipofiza. Acțiunile progesteronului în uter includ dezvoltarea endometrului secretor.

Când eliberarea de progesteron din corpul galben la sfârșitul ciclului menstrual scade, începe menstruația. Progesteronul acționează și pentru a îngroșa secrețiile cervicale, scăzând penetrarea cervicală a spermatozoizilor. Progesteronul este esențial pentru menținerea sarcinii prin suprimarea menstruației și scăderea contractilității uterine . Progesteronul are acțiuni importante la nivelul sânului în timpul sarcinii, acționând împreună cu estrogenii pentru a se pregăti pentru alăptare.

O acțiune termogenă este, de asemenea, asociată cu progesteronul. În timpul ciclului menstrual, progesteronul mediază o ușoară creștere a temperaturii aproape de mijlocul ciclului și menține temperatura crescută până la debutul menstruației. Mecanismul exact pentru această creștere a temperaturii nu este cunoscut. Progesteronul și metaboliții săi au efecte centrale suplimentare, care sunt explorate în mod activ. [7]-'

CLASELE STRUCTURALE—PROGESTINE

Progestinele sunt compuși cu activități biologice similare cu cele ale progesteronului. Acestea includ trei clase structurale: *(a)* progesteron și derivați, *(h)* testosteron și derivați de 19-nortestosteron și *(c)* progestative sintetice diverse (Fig. 23-20). Progesteronul în sine are o biodisponibilitate orală scăzută din cauza absorbției slabe și a metabolismului aproape complet într-un singur pasaj prin ficat. O formulare orală disponibilă recent este progesterul micronizat în capsule de gelatină. Medicamentul micronizat este mult mai ușor absorbit, permițând administrarea orală de progesteron, chiar dacă doza trebuie să fie mult mai mare decât o doză parenterală pentru a compensa metabolismul hepatic extins. Adăugarea grupărilor I7cr-acil încetinește metabolismul 20-unului, în timp ce

o grupă 6-mctil sporește activitatea și reduce metabolismul. Acetatul de medroxiprogesteron este un exemplu deosebit de puternic (Tabelul 23-2).

Duax și colaboratorii [1]'- [31] au studiat în detaliu cerințele structurale ale receptorului de progesteron. Ei concluzionează că inelul A de progesteron 4-en-3-onă este o cheie pentru legare, dar numai atunci când este într-o conformație destul de diferită de cea a testosteronului sau a glucocorticoizilor. Vederile lor conțin desene stereo care arată conformațiile necesare în trei dimensiuni. Caracteristicile structurale care modifică inelul D de steroizi sunt de asemenea importante pentru interacțiuni optime cu receptorul de progesteron.

Două descoperiri importante au condus la dezvoltarea derivaților de nortestosteron. Una a fost descoperirea că 19-norprogesteronul menține încă o activitate progestațională semnificativă. Al doilea a fost că I7a-alchinil testosteronul (etisteron) a avut o activitate progestațională mai mare decât androgenă . Deși 19-nortestosteronii au efecte secundare androgenice, activitatea lor principală, totuși, este progestațională . Pe lângă faptul că provoacă o creștere marcată a activității progestaționale, gruparea 17a-alchinil blochează, de asemenea, oxidarea metabolică sau bacteriană la 17-oni corespunzătoare. Astfel, prin adăugarea unei grupări I7a-etinil la testosteron, se poate scădea simultan activitatea androgenă, poate promova o bună activitate progestațională și poate avea și un compus activ pe cale orală. Tabelul 23-2 ilustrează activitatea progestațională relativă a unui număr de progestative. O altă modificare a nortestosteronului produce progestative cu activități androgenice minime. Schimbarea grupării alchil la CI3 de la o grupare metil la o grupare etil, ca în levonorgestrel, reduce efectele androgenice, menținând în același timp efectele progestative.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE ALE PROGESTINELOR

Terapia cu progestativ poate provoca nereguli menstruale, cum ar fi spotting sau amenoree. Creșterea în greutate și acneea au fost asociate cu testosteronul și analogii 19-nortcstostcrone. în parte din cauza efectelor lor androgenice ușoare

TABELUL 23-2 Activitatea progestațională comparativă a progestativelor selectate

	Activitate orală relativă	Activitate SC
PntgcslcroiK	(zero)	1
17 a-Elhinyhcsiosteron (etisteron)	1	0,1
	5-10	0,5-1
17 a-Etinil-lO-nurtcvtoMcrone (noretindronc)		
Noruthynodrei	0,5-1	005-1
17 a-Hidroxiprogcsteronc caproat	2-10	4-1(1
Acetat de medroxiprogesteron	12-25	50
19-Nurprogebteronă		5-10
Norgestrel		J
DimethtMeronc	12	

Date de la Salhanick. HA, et al.: Metabolic EtTcvts ot Gonmlal Hiwmmr- ml Contraceptive Steroid*. Neu York. Plenul Pre.«, 1969.

Birth Control. **A significant use of the progestins, as of the estrogens, is inhibition of ovulation. Steroidal birth control agents are discussed in the following section on chemical contraception.**

Reducerea riscului de cancer endometrial de la estrogenii postmenopauză. **După cum s-a discutat în secțiunea privind utilizările terapeutice ale estrogenilor, mai multe studii au sugerat că combinația unui progestativ cu un estrogen poate reduce semnificativ riscul de cancer endometrial la femeile care iau estrogeni în postmenopauză. Din această cauză, un progestativ este adesea inclus în HRT.**

Amenoree primară și secundară și sângerări uterine funcționale cauzate de producția insuficientă de progester one sau dezechilibrul estrogen-progesteron. **Progestinele au fost utilizate foarte eficient pentru a trata amenoreea primară și secundară, sângerările uterine funcționale și tulburări menstruale asociate cauzate de deficiență sau dezechilibru hormonal.**

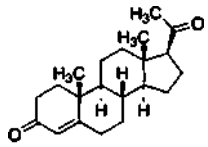
Carcinom mamar sau endometrial. **Progestinele pot fi utilizate pentru tratamentul paliativ al carcinomului avansat de sân sau de endometru. Acești agenți nu trebuie utilizați în locul intervențiilor chirurgicale, radiațiilor sau chimioterapiei.**

Progestative pentru sindromul premenstrual (PMS). **Au existat afirmații că progesteronul poate reduce efectele sindromului premenstrual. Analizele continue ale diferitelor studii indi ca. cu toate acestea, progestativele nu sunt eficiente pentru această utilizare.** [7,1]

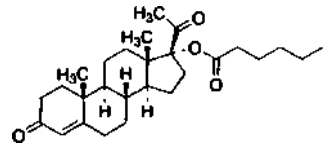
PRODUSE PROGESTINE

Progestinele sunt utilizate în principal în contraceptivele orale și în regimurile de substituție hormonală pentru femei. De asemenea, sunt utilizate pentru tratarea mai multor tulburări ginecologice: dis-

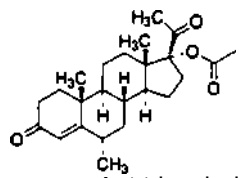
1. Progesteron și derivați



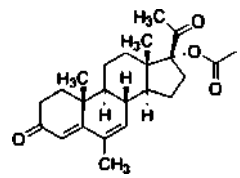
Progesterone



Caproat de hidroxiprogesteron (Hy-gestrone. Hylutin)

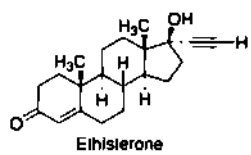


Acetat de medroxiprogesteron (Provera. Cycrin)



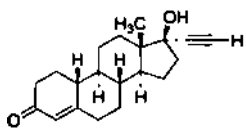
Acetat de megestrol (Megace)

2. Progestative sintetice - Derivați de testosteron și nortestosteron

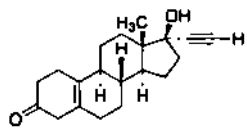


Ethisterone

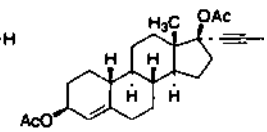
Dimethisterone



Norethindrone



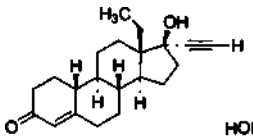
Norethynodrel



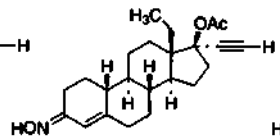
Ethynodiol Diacetate

Figura 23-20 ■ Progestative naturale și sintetice.

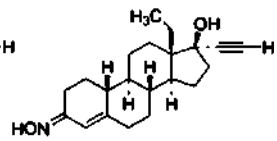
2. Progestative sintetice (continuare)



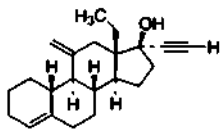
Norgestrel
(Levonorgestrel)



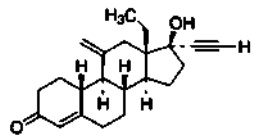
Norgestimate



Norelgestromin

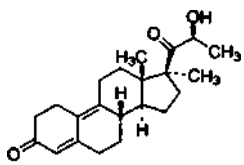


Desogestrel

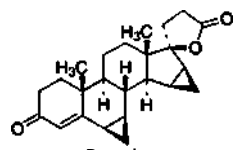


Etonogestrel

3. Diverse Prooesline sintetice



Trimegestone



Drospirenona
(componenta Yasmin)

Figura 23-20 ■ ***Continuare.***

menorrhca. endometrioză, umcnoree. și sângerări uterine disfuncționale. Estrogenii sunt administrați simultan în majoritatea acestor situații.

Progesteron, USP. **Progesteronul, pregn-4-en-3.20-dionc este metabolizat atât de rapid încât nu este deosebit de eficient pe cale orală, fiind doar cu o douăsprezece mai activ decât intramuscular . Este disponibilă o formulare orală de progesteron micronizat (Pronictrium). Progesteronul administrat intramuscular poate fi foarte iritant. Un gel vaginal care conține 4 sau 8% progesteron oferă o formă alternativă de dozare. Progesteronul a fost obținut inițial din ovare de animale, dar acum este preparat sintetic din precursori de steroli vegetali. Descoperirea 19-nortestosteronului cu activitate de progesteron a făcut ca progestative modificate sintetic să aibă o importanță terapeutică extraordinară.**

Progesteronul (și toți ceilalți steroizi 4-ene-3-oni) este sensibil la lumină și trebuie protejat de lumină.

Caproat de hidroxiprogesteron, USP. **Caproat de hidroxiprogesleronă. 17-hidroxipregn-4-en-3,20-dionă hexanoat . este mult mai activ și cu acțiune mai lungă decât progesterona (vezi Tabelul 23-2). probabil pentru că esterul 17a împiedică reducerea la 20-ol. În schimb, hidroxiprogesterul unul nu are activitate progestațională. Esterul caproat se administrează numai intramuscular. Esterul crește foarte mult uleiul**

solubilitate, permițându-i să fie eliberat lent din preparatele de depozit, așa cum s-ar prezice din Figura 23-6.

Acetat de medroxiprogesteron, USP. Acetat de **medroxi progesteron. 17-acetiloxi-6a-mctylpregn-Lcnc-3,20-dionă (Provcra). adaugă o grupă 6a-mclhyl la structura bas I7a-hidroxiprogesteron pentru a scădea foarte mult rata de reducere a sistemului 4-en-3-onă. Grupul 17a-acetatr scade, de asemenea, reducerea celui 20-unu. similar cu ihr I7a-caproat. Acetatul de medroxiprogesteron (MPA) este activ venos pe cale orală (vezi Tabelul 23-2) și are o durată atât de lungă de acțiune intramusculară încât nu poate fi utilizat de rutină intramuscular pentru tratarea multor tulburări menstruale. Formularea intramusculară este utilă în tratamentul paliativ al carcinomului endometrial, mamar și renal avansat. MPA are, de asemenea, un rol important în mai multe produse contraceptive (Depo-Provcra. Lunelle).**

Acetat de megestrol, USP. **Acetat de Mcgcstrol. IM;-droxi-6-metilprcgna-4,6-dienc-3,20-dionă acetat iMeta-ace), este un progestativ utilizat în principal pentru gestionarea paliativă a carcinomului mamar recurent, inoperabil sau metastatic al endometriului . Acetatul de megestrol a fost, de asemenea, indicat pentru creșterea apetitului la pacienții cu SIDA. Baza biochimică pentru această utilizare a megestrolului este neclară.**

Norethindrone, USP și Norethynodrel, USP. **Nici etindrone. 17a-etinil-19-nortestosteron. iar izomerul său J" [1] " [1], noretinodrel. ar putea părea la prima vedere copii subtile unul ale celuilalt. S-ar putea prezice că dublul dublu J [5] """ va izomeriza în acidul stomacului până în poziția d [4.] De fapt, cele două medicamente au fost dezvoltate simultan și independent", prin urmare, nici de altă dată nu poate fi considerată o copie. mai activi decât norethynodrel (vezi Tahle 23-2, ceea ce indică faptul că izomerizarea nu este atât de ușoară pe cât s-ar putea prezice, deși sunt mai puțin active decât progesteronul atunci când sunt administrate subcutanat, ei au avantajul important de a fi activi pe cale orală, descoperirea activității progestative puternice a I7a-etinil-testosteronului și a etisteronului) . Ambele sunt active**

pe cale orală, cu gruparea l7a-etinil blocând oxidarea la 17-unâ, mai puțin activă. Ambii compuși au fost de mare importanță ca componente progestive ale contraceptivelor orale, deși în prezent. utilizarea norethynodrelului este minimă. Noretindronă. USP. și acetat de noretindronă. USP. sunt utilizate pe scară largă pentru toate indicațiile obișnuite ale progestativelor, precum și componente ale contraceptivelor orale. Deoarece acești compuși păstrează caracteristicile cheie ale structurii testosteronului, inclusiv 17^-OH. nu este de mirare că au unele efecte secundare androgenice.

Diacetat de ftinodiol, USP. Diacetat de etinodiol. 19-norpregn-4-en-20-yne-3/?.17a-diol diacetat, este un promedicament al noretindronei. O combinație de hidroliza ambilor esteri și oxidarea alcoolului C3 la cetonă este necesară pentru a furniza progestinul complet activ. [7 ']

Norgestrel, USP și Levonorgestrel, USP. Norges- irel. (!7a)-(±)-13-ctil-l7-hidroxi-l8.19-dinorpregn-4-cn-20-in-3-onc. și levonorgestrel. (17a)-(-)-13-etil-17-hidroxi-18,19-dinorprcgn-4-cn-20-in-3-onă. au o grupă etil Cl3 în locul metilului Cl3, dar au proprietăți progestative similare cu cele ale noretindronei, cu efecte androgenice reduse. Grupul etil se pare că oferă interacțiuni sterice nefavorabile cu receptorul androgenic care reduc afinitatea în comparație cu cel cu (receptorii de progesteron. Norgestrel este un amestec racemic, în timp ce levonorgestrelul este unicul enantioniu activ levogitor. Norgestrel este utilizat numai în contraceptivele orale. Levonoigestrelul este utilizat atât în contraceptivele orale, cât și în combinația de implanturi contraceptive care furnizează contraceptivele orale. 5 ani.

Desogestrel, USP. Desogestrel. (17a)-1,3-etil-1 l-metilen-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-17-ol (Desogen). sunt un analog de 19-nortestosteron cu activitate progestativă bună . Ca și celelalte progestative, este activ pe cale orală și este utilizat în combinație cu un estrogen în contraceptivele orale. Desogcstrel este un promedicament care trebuie oxidat la 3-unu in vivo pentru a avea acțiune progestațională. CYPs 2C9 și 2Cl9 au fost implicați în hvdroxvlația inițială a desogestrelului J|C3 [7 " ' ']

Norgestimate, USP. Norgestimate. (l7a)-l7-acetiloxi-13-etil-18.19-dinor-pregn-4-en-20yn-3-onă oximă (Cyclen. Tri-Cyclen), este un 19-nortestosteron. 3-oximă pro medicament care este activ pe cale orală și este utilizat cu un estrogen în produsele contraceptive orale. Are acțiune androgenică minimă. Norgestimatul este metabolizat în 17-deacetilnorgeslimat (norelgestromin) și norgestrel, care asigură acțiunea progestativă. [77]

Norelgestromin, USP. Norelgestromin. (17a)-13-etil-17-hidroxi-18,19-dinor-pregn-4-en-20-in-3-onă. oxima, este componenta progestativă din plasturele contraceptiv (Ortho-Evra). Metabolismul de prim pasaj în ficat este evitat prin aplicarea transdermică. Metabolismul hepatic are loc, totuși, și se formează norgestrel, un metabolit activ și alți metaboliți hidroxilați și conjugați.

Etonogestrel, USP. Etonogcstrel. l7a-l3-etil-l7-hidroxi-11-metilen-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-onă. 3-cetodesogestrel. este metabolitul activ al desogestrelului. Este componenta progestativă într-un contraceptiv implantabil mai nou (Implanon) și în inelul contraceptiv vaginal (NuvaRing).

Drospirenonă, USP. Drospirenonă. 3-oxo-6/L7/l:l5)8. 16/-dimetilen-l7a-pregn-4-en-21.17-carbolaetonă, diferă structural de toate celelalte progestative disponibile comercial. Structura sa este similară cu cea a spironolactonei, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi, antidrospirenona are activitate antimineralocorticoidă, precum și activitate progestațională. De asemenea, se raportează că are unele efecte antiandrogenice . Spirolactona de la C17 și cele două grupări ciclopropil de la C6-C7 și C15-C16 contribuie la aceste acțiuni unice. Drospirenona este componenta progestativă a unui nou contraceptiv oral, Yasmin.

Trimegestone. Trintegestone. 17^-l.Vl-lactail-l7-melil-estra-4,9-dien-3-onă. este un derivat extrem de modificat și nici un derivat de progesteron care este investigat pentru utilizarea sa în HRT și ca componentă a contraceptivelor orale. Diferențele structurale cheie sunt o grupare 17^-lactoil în locul grupării tipice acetil, un l7a-inetil. și o legătură dublă C9-Cl0. Trimegestone nu are acțiune androgenă și are afinitate mică sau deloc pentru receptorii de estrogeni și glucocorticoizi. [7 ' 1]

AGENȚI CONTRACEPTIVI CHIMICI

Barierele politice, culturale și legate de costurile de cercetare au complicat enorm dezvoltarea agenților contraceptivi în vremurile moderne. Recenziile lui Djerassi. [711] inventatorul noretindronei. și hy Lcdnicct® sunt citiri importante. (Punctul lor de vedere din interiorul competiției de cercetare din anii 1950 și 1960 pentru a dezvolta produse steroizi este deosebit de interesant.) Recenzii mai recente oferă o perspectivă puțin diferită asupra dezvoltării generale a contraceptivelor orale. [11 - s:]

Cea mai notabilă realizare în contracepția chimică a venit la sfârșitul anilor 1950 și începutul anilor 1960, odată cu dezvoltarea agenților contraceptivi orali - „pilula". De atunci, o varia-

Au fost introduse toate produsele contraceptive, inclusiv dispozitivele intrauterine cu relucare liormonc, plantele polimerice . formulări injectabile și un plasture transdermic. În plus, au fost dezvoltate contraceptive posleoitale și abortive. În ciuda progreselor în ceea ce privește agenții anticoncepționali chimici pentru femei, nu sunt disponibile în prezent contraceptive hormonale masculine, deși au fost efectuate cercetări limitate în acest domeniu. În paginile următoare, fiecare dintre aceste abordări ale contracepției chimice este discutată. Compușii individuali sunt discutați mai sus cu gena estro și progestative.

Inhibitori de ovulație și contraceptive hormonale înrudite

ISTORIA [79] - [80] _ [83]

În anii 1930. mai multe grupuri de cercetare au descoperit că injecțiile cu progesteron au inhibat ovulația la șobolani, iepuri și cobai. [84-8] "Kurzrok. Albright și Sturgis, la începutul anilor 1940. sunt în general creditate cu conceptul că estrogenii, pro gesteronă. sau ambele ar putea fi utilizate pentru a preveni ovulația la femei. [87] [88] În 1965. Pincus [89] a raportat că progesteronul administrat din ziua 5 până în ziua 25 a ciclului menstrual ar inhiba ovulația la femei. În acest timp. Djerassi și colab. [90] din Syntcx. și Colton [91] de la GD Searle și Co. au raportat sinteza noretindroncului și norelinodrelului. Acești pro gestini au avut o activitate progestațională și de inhibare a ovulației foarte mare.

Studii ample pe animale și clinice efectuate de Pincus. Rock și Garcia au confirmat, în 1956, că norethyndol-ul lui Searle și noretindroncul lui Syntex erau inhibitori eficienți ai ovulației la femei. În 1960, Searle a comercializat Enovid (un amestec de norelhynodrel și mestranol). iar în 1962. Ortho a comercializat Ortho Novum (un amestec de noretindronc și mestranol) sub contract cu Syntex. Noretindrona a rămas cel mai utilizat progestativ în contraceptivele orale . dar au fost dezvoltați câțiva alți agenți utili . Acestea sunt discutate în secțiunile de mai jos.

CLASELE TERAPEUTICE ȘI MECANISMUL DE ACȚIUNE

Contraceptivele hormonale moderne se încadrează în mai multe categorii majore (Tabelul 23-3). fiecare cu propriul mecanism de acțiune contraceptivă. Compușii individuali sunt discutați cu estrogenii și progestativele în secțiunea de mai sus.

Tablete combinate: mecanism de acțiune. Al totuși. după cum s-a notat mai sus. Sturgis și Albright au recunoscut la începutul anilor 1940 că fie estrogenii, fie progestativele pot inhiba ovulația, ulterior s-a constatat că combinațiile erau extrem de eficiente. Unele probleme, cum ar fi sângerarea (la mijlocul ciclului), au fost, de asemenea, reduse prin utilizarea unei combinații de progestativ și estrogen.

Deși toate detaliile procesului nu sunt încă pe deplin înțelese, acum se crede că comprimatele combinate suprimă producția de LH. FSH. sau ambele printr-un proces de feedback-inhibare (vezi Fig. 23-9). Fara FSH sau LH. ovulația este împiedicată. Procesul este similar cu inhibarea naturală a ovulației în timpul sarcinii, cauzată de eliberarea tlic de estrogeni și progesteron din placentă și ovare. Un efect suplimentar vine de la progestativ, ceea ce face ca mucusul cervical să devină foarte gros, oferind a

barieră pentru trecerea spermatozoizilor prin colul uterin. Pentru că însărcina este imposibilă fără ovulație. Efectele contraceptive ale mucusului cervical gros sau modificări ale mucoasei uterului (pentru a scădea probabilitatea de implantare a unui ovul fertilizat) ar părea a fi destul de secundare. Cu toate acestea, ovulația ocazională poate apărea și, astfel, modificările mucusului cervical și ale metriunii emise pot îndeplini de fapt o funcție contraceptivă importantă (mai ales, poate, atunci când pacienta uită să ia unul dintre comprimate). În timpul tratamentului medicamentos combinat, mucoasa endometrului se dezvoltă suficient pentru ca sângerarea de întrerupere să apară la aproximativ 4 sau 5 zile după administrarea ultimului comprimat activ din serie (vezi Tabelul 23-3).

COMBINAȚII MONOFAZICE (FIXE). Combinațiile monofazice ale unui progestativ și estrogen conțin aceeași cantitate de medicament în fiecare comprimat activ (vezi Tabelul 23-3). După cum se discută mai jos în acest capitol. Tendința în prescrierea a fost aceea de a evita doze mai mici de estrogen. Pe măsură ce nivelurile de estrogen sunt reduse . totuși, sângerarea intermitentă (sau „pătarea") poate fi un efect secundar enervant pentru unii pacienți la începutul și la mijlocul ciclului. Spotting după mijlocul ciclului sau amenoree pare să fie legat de prea puțin progestativ în comparație cu estrogenul. Combinațiile bifazice și trifazice au fost dezvoltate pentru a rezolva aceste probleme de sângerare irruptivă la unii pacienți.

COMBINAȚII BIFAZICE ȘI TRIFAZICE (V ariaiii.e). În ciclul menstrual natural Ilie , concentrațiile plasmatice de progesteron atinge vârful la sfârșitul ciclului. Se crede că raportul mai mare estrogen/progcstcronă la începutul ciclului ajută la dezvoltarea endometrului . Concentrația mai mare de progesteron contribuie mai târziu la proliferarea endometrului și rezultă un volum „normal" al fluxului menstrual. Combinațiile bifazice și trifazice încearcă să imite această variație a nivelurilor de estrogen/progestin și, prin urmare, să reducă incidența spotting-ului asociată cu combinațiile monofazice cu doze mici. Cu o selecție adecvată a pacienților, obiectivul a fost atins: dar la alți pacienți, incidența spotting-ului nu a scăzut apreciabil.

TERAPIA CONTRACEPTIVA ORALA EXTINSA. În prezent, sunt în curs de desfășurare studii clinice care utilizează un ciclu de 91 de zile, spre deosebire de ciclurile actuale de 28 de zile utilizate de obicei pentru contraceptivele orale . Combinațiile monofazice din testare au norgestrel și etinilestradiol ca progestativ și strogen. respectiv. În loc de 21 de zile de hormoni, urmate de o săptămână de tablete inerte, aceste regimuri au 84 de zile de hormoni . urmată de o săptămână de tablete inerte. Diferența esențială cu această abordare este că numărul de cicluri menstruale pe parcursul anului ar fi redus de la 12 la 4. Dacă se dovedește eficient și sigur, acest tip de produs ar putea permite femeilor să reducă frecvența crampelor și a anemiei asociate cu menstruația.

CAT DE SIGUR?

Siguranța anvelopei a „pilulei" a fost investigată pe larg din cauza utilizării pe scară largă a acestor medicamente la femeile tinere sănătoase . În general, contraceptivele orale au un profil de siguranță excelent la femeile sănătoase, nefumătoare, aflate la vârsta fertilă. [9] ' Studiile timpurii, bazate în mare parte pe produsul anterior - care conținea doze mari de estrogen, au arătat o situație alarmantă.

TABELUL 23-3 Comparația regimurilor contraceptive cu steroizi

1. Combinație—Mon op bask

Pnxluch sunt disponibile în dozatoare și rezerve de 2 b sau 2X-zi. Dozatoarele de zi JK conțin mai multe tablete inerte (sau care conțin Fc"1 ˚de o culoare diO'crcnt, luate zilnic DUPĂ 21 de zile de tablete active. Sunt prezentate dozele de tablete active.

Marca	Progestativ	Estrogen
Necon 1/50	Norethindronc. eu mg	Mcstruiiol, 50 gg
Norinil 1 + 50	Noretindronă, 1 mg	Mestninol, 50 fig
Onho-Novuin 1/50	Norethindronc. 1 mg	Mcstranol, 50 pg
Ovcon 50	Nurcihindroiic. 1 mg	Etinilestradiol, 50 pg
Demulen 1/50	Ethynodio! diacetatc, 1 mg	Etinilestradiol. 50 pg
Zovia 1/50E	Ethynodiol diacetatc. 1 mg	Etinilestradiol, 50 pg
Ovral-28	Norgestrel. 0,5 mg	Etinilestradiol. 50 pg
Ogestrel	Norgestrel. 0,5 mg	Etinilestradiol, 50 pg
Neeon 1/35	Noretindronă. 1 mg	Etinilestradiol. 35 pag
Norinil 1 35	Noretindronă, 1 mg	Etinilestradiol, 35 pg
Nortrcl 1/35	Noretindronă. 1 mg	Etinilestradiol. 35 pag
Ortho-Novum 1/35	Noretindronă. 1 mg	Etinilestradiol. 35 pag
Modicon	Noretindronă, 0,5 mg	Etinilestradiol. 35 pag
Necon 0,5/35	Noretindronă, 0,5 mg	Etinilestradiol, 35 pg
Nortrcl 0,5/35	Noretindronă, 0,5 mg	Etinilestradiol. 35 pag
Ovcon-35	Noretindronă. 0,4 mg	Etinilestradiol, 35 pg
Orto-Cyclen	Norgcstitnatc, 0,25 mg	Etinilestradiol, 35 pg
Demuleti 1/35	Ethynodiol diacetatc. 1 mg	Etinilestradiol. 35 pag
Zovia I/35E	Ethynodiol diacetatc, I mg	Etinilestradiol. 35 pag
Yasmin	Drospirenonă. 3 mg	Etinilestradiol. 30 pg
Loestrin 21 1,5/30	Acetat de noretindronă. 1,5 mg	Etinilestradiol. 30 pg
Loestrin Fe 1,5/30	Acetat de noretindronă. 15 mg	Etinilestradiol, 30 pg
Mic/ogeMinft 1.5/30	Acetat de norethindronc. 1,5 mg	Etinilestradiol. 30 pg
Ui/Ovral	Norgestrel. 0,3 mg	Etinilestradiol. 30 pg
l.ow-Ogestrel	Norgestrel. 0,3 mg	Etinilestradiol. 30 pg
Desogen	Desogestrel. 0,15 nig	Etinilestradiol. 30 pg
Orto-Cept	DesogeMrel. 0,15 nig	Etinilestradiol . 30 pg
Apri	Dcsogestrel. 0,15 mg	Etinilestradiol, 30 pg
kvleii	levonorgestrel. 0,15 mg	Etinilestradiol. 30 pag
kvom	Levonorgestrel, 0,15 mg	Etinilestradiol. 30 pag
Noidcttc	Levonorgestrel. 0,15 mg	Etinilestradiol. 30 pg
Alesse	Levonorgestrel. 0,1 mg	Etinilestradiol. 20 pag
Avianc	Levonorgestrel. 0,1 mg	Etinilestradiol. 20 pag
Levlite	Levonorgestrel, 0,1 mg	Etinilestradiol, 20 pg
Loestrin 21 1/20	Acetat de noretindronă. 1 mg	Etinilestradiol. 20 pag
Loestrin Fc 1/20	Acetat de norethindronc. 1 mg	Etinilestradiol, 20 pg
Microgestin Fe 1/20	Acetat de noretindronă. 1 mg	Etinilestradiol, 20 pg

2. Combinație—Bifazic

Produsele sunt disponibile în dozatoare și rezerve de 21 sau 28 de zile. Ele se iau pe aceeași scltedulc de 21 de zile plus 7 zile de nu (sau comprimate incitl xs monoplazicele de mai sus, cu excepția Mireelle. Sunt prezentate dozele de comprimate active.

Marca	Progestin și estrogen
Jencst-2X	7 zile: noretindronă, 0,5 mg și etinilestradiol, 35 pg
Necon 10/11	14 zile: noretindronă, 1 mg și etinilestradiol. 35 pag 10 zile: noretindronă, 0,5 mg. şi etinilestradiol, 35 pg 11 zile: noretindronă, 1 mg, și etinilestradiol. 35 pag
Onho-Novum	10 zile: noretindronă. 0,5 mg. și etinilestradiol. 35 pag

iCtmirmed)

TABELUL 23-3 Comparația regimurilor contraceptive cu steroizi – *Continuare*

Marca	Progestin și estrogen
HV11 21 Mireille	11 zile; Noretindronă, 1 eu. și etinilestradiol. 35 kg 21 de zile: DcsogesireLO.ISmg. și etinilestradiol, 20 kg 5 zile: etinilestradiol. 10 kg 2 zile: inert

3. Combinație-trifazic

Produse urv disponibile în dozatoare și reumpleri de 21 sau 2 zile. Acestea sunt luate în același program de 21 de zile plus 7 zile fără comprimate inerte ca și cele ntonofazice de mai sus. Sunt prezentate IXiscurile de tablete active.

Marca	Progestin și estrogen
Urna Orto-Nov 7/7/7	7 zile: noretindronă, 0,5 mg. și etinilestradiol. 35 kg 7 zile: noretindronă. 0,75 mg. și etinilestradiol, 35 kg 7 dajv Norethindrone. 1 remorcher. și etinilestradiol. 35 kg
Orto-Tri-Cydcn	7 zile: Norgcstimatc. 0. IX mg. și etinilestradiol, 35 kg 7 zile: Norgestimate, 0,215 nig. și etinilestradiol. 35 kg 7 zile: Norgestinnate. 0,25 mg. și etinilestradiol. 35 kg
Trinonyl	7 zile: noretindronă. 0,5 mg și etinilestradiol, 35 kg 9 zile: noretindronă. 1 mg. și etinilestradiol. 35 kg 5 zile: noretindronă, 0,5 mg și etinilestradiol. 35 kg
Tri-Ixvicn	6 zile: Levonorgestrel. 0,05 mg. și cihiny 1 estradiol. 30 pg 5 zile: Levonorgestrel. 0,075 mg. și etinilestradiol. 40 kg 10 zile: Levonorgestrel, 0,125 ing. și etinilestradiol, 30 kg
Tn-Phasd	6 zile: Levonorgestrel, 0,05 mg. și etinilestradiol, 30 kg 5 zile: Levonorgestrel. 0,075 mg. și etinilestradiol. 40 kg 10 zile, levonorgestrel. 0,125 nig. și etinilestradiol. 30 kg
Trivoni	6 zile: levonorgestrel, 0,05 mg, și etinilestradiol, 30 kg 5 zile: levonorgestrel. 0,075 mg. și etinilestradiol. 40 kg 10 zile: Levonorgestrel. 0,125 mg. și etinilestradiol. 30 kg
Estrostep	5 zile: acetat de noretindronă. 1 mg. și etinilestradiol. 20 kg 7 zile: acetat de noretindronă. 1 mg. și etinilestradiol. 30 kg 9 zile: acetat de noretindronă, 1 mg și etinilestradiol. 35 kg

4. Numai progestativ

Un comprimat activ este luat în fiecare zi a anului.

Marca	Progestativ	Doza
Mienmor	Noretindronă	0,35 mg
Nor-QD	Noretindronă	0,35 mg
Ovrette	Norgestrel	0,075 nig

5. Contraceptive hormonale de depozit injectabile

Marca	Medicament	Ciclul de dozare
Depo-provcra	Acetat de medroxiprogesteron singur	150 mg/lună 150 ntg la 3 luni
Lunelle	Acetat de medroxiprogesteron (MPA). 25 mg. și cipionat de estradiol (E2C). 5 mg/0,5 ml.	0,5 ml injecție IM o dată în deltoid, gluteus maximus. sau anterioară a coapsei la fiecare 28 până la 30 de zile

6. Plasture contraceptiv transdermic

Marca	Rata de lansare	Conținutul total de hormoni	Ciclul de dozare
Onho-Ev ri	0,15 mg norelgestninin. 0,02 mg. etinil estradiol/24 ore	6 mg norclge.stromin, 0,075 mg. etinilestradiol	Un plasture în fiecare săptămână timp de 3 săptămâni. 1 saptamana fara plasture.

TABEL *23-3—Continuare*

7. Implanturi cu eliberare de hormoni , DIU și inele vaginale

Marca	Medicament	Ciclul de dozare
Progcsiuscn Mirenn	DIU cu eliberare de progcMcnme t^vonocgestrel-relcasing intrauterin sistem iLRIS)	Doza de 38«tng în DIU durează l an Doza de 52 mg din URIS oferă blană contraceptivă până la 5 ani
Noqiluni	6 capsule Silastic cu 36 mg levonorgestrel; toate cele 6 capsule aw introduse subdermnlly In bratul mijlociu superior	Eficacitatea contraceptivă poftește timp de 5 ani dacă implanturile nu sunt îndepărtate
Imphmoti	O tijă polimerică cu 68 mg etonorgcstrcl. eliberat cu o rată de -40 pg/zi.	Eficacitatea contraceptivei dureaza pana la 3 ani daca implantul nu este indepartat
NuvaRing	11,7 mg etonogcstrel. 2,7 mg etinilestradiol în inel vaginal flexibil, polimeric	Inelul vaginal este introdus timp de 3 săptămâni, (găină cu 1 săptămână liberă înainte de inserarea unui nou inel

8. Contraceptive de urgență

Marca	Medicament	Dozare
PianB	0,75 nig levonorgestrel	prima doză mică (1 comprimat) ar trebui să fie luată cât mai curând posibil în 72 de ore de la intcwtmrsc; a doua doză (1 comprimat) trebuie luată 12 ore mai târziu
Dovedit	0,25 mg levonorgestrel, 0,05 mg etinilestradiol	Prima doză (2 comprimate) trebuie luată cât mai curând posibil în 72 de ore de la actul sexual; a doua doză (2 comprimate) trebuie luată 12 ore mai târziu

incidența bolii ihromboenibolie (cheaguri de sânge). Studii mai recente au arătat un risc mult redus de efecte cardio-vasculare cu doze mai mici de estrogen. O altă îngrijorare a fost o asociere între estrogeni și riscul crescut de cancer. Reanalizarea recentă a datelor clinice susține un • risc ușor crescut de cancer de sân la femeile care iau contraceptive orale, dar riscul scade în decurs de 10 ani de la întreruperea utilizării. [1] ' Această mică creștere a incidenței cancerului tat nu este foarte afectată de durata de utilizare. doză, agent pentru prima utilizare. sau componenta progestativă. În plus, utilizarea contraceptivelor orale a arătat un risc scăzut de cancer endometric și ovarian.

Rezultatele generale ale acestor studii au fost că *(a)* produsele contraceptive principale cu dozele lor mari de estrogen au fost eliminate de pe piețele americane: *(b)* majoritatea contraceptivelor combinate comercializate acum conțin mai puțin de 0,050 mg de estrogen per doză (sec. Tabic 23-3); Sunt disponibile produse *numai* Wfcsiin sau minipilule (vezi Tabelul 23-3): și *Id)* au fost identificate câteva grupuri de femei care cu siguranță nu ar trebui să ia contraceptive orale (de exemplu, *prevestire cu antecedente de boală tromboembolică sau alte boli cardiovasculare, femei fumătoare înrăi peste 35 de ani și femei cu antecedente de cancer de sân în familia lor imediată). Incidența reală a morții cardiovasculare pentru tinerii nefumători este destul de mică și nu există o legătură larg răspândită între utilizarea contraceptivelor orale și cancer. Fumatul de țigară crește riscul de tulburări tromboembolice asociate utilizării contraceptivelor orale, astfel încât femeile ar trebui să fie „ TINSELIZATE pentru a se abține de la fumat.

Numai progestin (minipilulă). Componenta estrogenică a contraceptivelor orale secvențiale și combinate a fost legată de unele efecte secundare, acetat de progesteron (MPA) și un estrogen, cipionat de estradiol (E2C). Acest produs este denumit și MPA/E2C. Esterul cipionat atC17 oferă un promedicament lipofil care este eliberat lent de la locul injectării, oferind acțiune susținută a componentei estrogenului. De asemenea, progestinul este eliberat lent de la locul injectării. Injecția MPA/E2C se face o dată pe lună în deltoid, gluteus maximus. sau anterioară a coapsei.

Contraceptive transdermice. În 2001. Food and Drug Administration (FDA) a aprobat primul plasture contraceptiv transdermic. Orto-Evra. Produsul conține norel-gestromină și etinilestradiol. Se aplică un plasture o dată pe săptămână timp de 3 săptămâni, urmată de o săptămână fără plasture. Rata de sarcină pentru acest produs este l la 100. o rată similară cu cea observată adesea cu contraceptivele orale.

tromboembolismul fiind o preocupare. O soluție la această problemă a fost dezvoltarea de noi produse cu conținut scăzut de estrogen. Minipilula nu conține deloc estrogen.

Deși se știe că dozele mai mari de progesteron suprimă ovulația, dozele de minipilule de progesteron nu sunt suficiente pentru a suprima ovulația la toate femeile. Unele studii au indicat că vâscozitatea crescută a mucusului cervical (sau a barierei de spermă) ar putea explica o mare parte din efectul contraceptiv. S-a constatat, de asemenea, că doze mici de progestativ cresc viteza de transport a ovulelor și perturbă implantarea. Există o bună probabilitate ca majoritatea, sau toate. dintre acești factori contribuie la efectul contraceptiv general al minipilulei. Incidența sarcinii cu minipilula este puțin mai mare decât în cazul produselor combinate, deși încă foarte scăzută atunci când minipilula este utilizată conform instrucțiunilor.

Depo-Provera. Injecția intramusculară (IM) de acetat de medroxiprogesteron (Depo-Provera) asigură contracepție timp de 3 luni după o singură doză IM de 150 mg. Majoritatea femeilor suferă de sângerări neregulate sau de pete și adesea au o creștere mică în greutate. Fertilitatea revine pentru majoritatea femeilor în primele 12 luni după întreruperea tratamentului cu Depo-Provera. Contracepția continuă de obicei timp de câteva săptămâni după termenul de 3 luni, oferind pacienților o perioadă scurtă de grație dacă doza IM ulterioară este întârziată.

Lunelle. Lunelle este un nou contraceptiv injectabil pentru mulare care combină efectele unui progestin, medroxi-

DIU cu progesteron. Dozele mici de progestativ ale minipilulei par să aibă un efect direct asupra uterului și tractului reproducător asociat. Prin urmare,

ar părea posibil să scădeți doza de progestin și mai mult dacă medicamentul ar fi eliberat în tractul reproducător însuși.

DIU Progestasen (Sistem contraceptiv intrauterin cu progesteron. USP) are 38 mg de progesteron microcristalin dispersat în ulei de silicon. Dispersia este conținută într-un polimer flexibil în forma aproximativă a unui T. Polimerul acționează ca o membrană pentru 65 *pg.* de progesteron să fie eliberat lent în uter în fiecare zi timp de un an. DIU care conține progcsteron a avut unele dintre problemele terapeutice ale altor DIU, inclusiv o rată relativ scăzută de continuare a pacientului, unele avorturi septice și unele perforații ale uterului și colului uterin.

Sistemul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (LRI5). Deoarece sistemul Progestasert a oferit dovezi că un dispozitiv intrauterin cu eliberare de progesteron este un anticoncepțional eficient . a fost dezvoltat un alt sistem intrauterin cu utilizarea unui progestin diferit. Mirena este un cadru din plastic în formă de T, cu tija „T" care conține 52 mg de levo norgestrel. Levonorgestrelul este eliberat lent, la o doză mai mică decât într-o pastilă (aproximativ o șapte doză), direct pe mucoasa uterului. Această eliberare și absorbție locală a hormonului ajută la reducerea efectelor secundare sistemice de tip teron proges. Eficacitatea contraceptivă a acestui dispozitiv durează până la lo 5 ani.

Mirena acționează ca un contraceptiv în două moduri: îngroașă mucusul la nivelul colului uterin, împiedicând sperma să se gelifice și, de asemenea, subțiază mucoasa uterului, împiedicând implantarea. La unele femei, previne și ovulația. O caracteristică suplimentară a LRIS este că perioadele menstruale sunt de obicei mai ușoare decât de obicei. LRIS poate fi util pentru a atenua dificultățile asociate cu menstruațiile abundente, chiar și la pacienții care nu au nevoie de contracepție.

Există o mică șansă ca dispozitivul să se disloce în primele luni de utilizare. Deși LRIS eliberează o cantitate redusă de progesteron, crește ușor nivelurile de progesteron în sânge. Această creștere a progesteronului poate provoca reacții adverse, inclusiv dureri de cap, retenție de apă, sensibilitate la sân sau acnee, deși acestea sunt de obicei ușoare. Problemele de sângerare sunt cel mai frecvent efect secundar, dar acest efect încetează de obicei după 3 până la 6 luni de utilizare.

Inel intrauterin. O nouă intrare pe piața contraceptivelor este un inel polimeric flexibil, de aproximativ 2,1 inci în diametru, care conține etonogestrel și etinilestradiol (NuvaRing). Inelul este introdus în vagin chiar de femeie și rămâne introdus timp de 3 săptămâni. Inelul uzat este scos timp de o săptămână pentru a permite perioada menstruală. Un inel nou este introdus la o săptămână după îndepărtarea inelului anterior. Inelul conține 11,7 tng de etonogestrel și 2,7 mg de etinilestradiol, cu o rată de eliberare de 0,12 mg ctonogestrel/zi și 0,015 mg de etinilestradiol/zi. Spre deosebire de o diafragmă. plasarea dispozitivului contraceptiv inel vaginal nu este critică. Studiile clinice sugerează o rată a sarcinii de la I până la 2% pentru femeile care folosesc inelul conform indicațiilor. Ca alte hor. Contraceptive pe bază de bani, inelul nu trebuie utilizat de femeile care au boli cardiovasculare, cheaguri de sânge sau cancer de sân dependent de hormoni. De asemenea, femeile ar trebui să se abțină de la fumat în timp ce folosesc inelul.

IMPLANTUL CONTRACEPTIV

Norplant. Primul contraceptiv implantabil a fost Nor plant. un set de șase capsule flexibile Silastic (copolimer dimetilsiloxan/inetil-vinilsiloxan) care conțin levonorges trel. Capsulele implantate în partea centrală a brațului au oferit contracepție timp de până la 5 ani. Eficacitatea contraceptivei a fost foarte mare. Majoritatea femeilor au experimentat modificări ale menstruației. variind de la cicluri neregulate până la boli prelungite sau amenoree. O problemă care a apărut cu Norplant a fost că îndepărtarea produsului, fie la sfârșitul a 5 ani, fie mai devreme, la pacienții care doreau să înceteze utilizarea contracepției, presupunea adesea o procedură chirurgicală uneori dureroasă. Procedurile de inserare și îndepărtare au necesitat o pregătire suplimentară a medicilor, o altă caracteristică care a redus: dezirabilitatea acestui produs. Deși Norplant a fost extrem de eficient ca contraceptiv, o varietate de probleme juridice, preocupări publice și probleme de producție l-au determinat pe producător să întrerupă producția de Norplant. Norplant II. un sistem implantabil tvvn-roJ care a avut probleme reduse cu introducerea și îndepărtarea, a fost aprobat de FDA, dar nu a fost niciodată comercializat în Statele Unite.

Un nou sistem de implantahle ar putea fi disponibil în curând în United Slates. Implanon este un sistem cu o singură tijă (40 x 2 mm care eliberează etonogestrel (3-ketodesogcslrcl) mai degrabă decât levonorgestrelul din Noiplant. Eficacitatea contraceptivă este de până la 3 ani. Cu o singură tijă și un sistem aplicator special proiectat, dificultățile de inserare/demontare cu Norplan: ar trebui evitată cu succes de câțiva ani în Europa.

Alte metode de contracepție chimică

CONTRACEPTIVELE POSTCOITALE

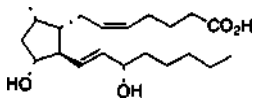
Au fost aprobate două produse special desemnate pentru contracepția postcoitală sau de urgență. Planul B folosește o abordare cu doze mari numai de progestativ, în timp ce Preven combină un progestativ și un estrogen. Ambele trebuie luate în termen de " ore de la contactul sexual neprotejat, urmate de o altă doză 12 ore mai târziu. Unele contraceptive orale monofazice VOR fi, de asemenea, utilizate în mod similar. Un medicament specific care a fost utilizat în acest mod este Ovral. care combină norgotrel (0,5 mg) și etinilestradiol (50 *pg).* Două comprimate Ovral-) .

sunt luate în decurs de 72 de ore de la actul sexual neprotejat, dacă nu utilizați altă metodă, urmate de alte două comprimate 12 ore mai târziu. Unii pacienți prezintă greață, care este de obicei ușoară. Tratamentul .previne cu succes sarcina la aproximativ 90% dintre paciente. Acest tratament este, totuși, destinat . numai pentru utilizare în situații de urgență pe termen scurt.

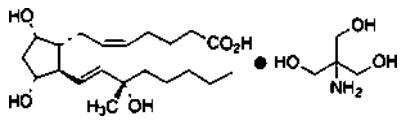
ABORTIFACENTI

Istoria înregistrează mulți compuși diferiți care au fost încercați ca abortiv. dar mulți dintre acești compuși sunt, de asemenea, toxici sau mutageni și provoacă hemoragii severe odată cu avortul. Câțiva agenți abortivi acceptabili din punct de vedere terapeutic. cu toate acestea, sunt disponibile în prezent. Două prostaglans au fost aprobate de FDA pentru a induce avorturi în al doilea trimestru și mifepristune (Mifcprex). un antagonist proges terone receptur, este disponibil pentru utilizare în primele 49 de zile de sarcină (Fig. 23-21).

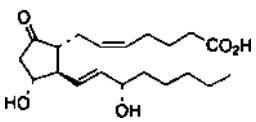
Concentrațiile de prostaglandine F,,, (PGF $_{2\alpha}$) și E. (PGE,) cresc semnificativ în lichidul amniotic înainte de travaliul normal și nașterea și sunt implicate în stimularea contracțiilor uterine. În mod similar, medicamentele prostaglandine stimulează contractia uterului. Aceste contracții sunt de obicei suficiente pentru a expulza fătul din uter. esențial cu carboprost și dinoproston deoarece unii clinicieni raportează o incidență mare a avorturilor incomplete care necesită tratament suplimentar. Carboprost este aprobat doar pentru injectare intramusculară,



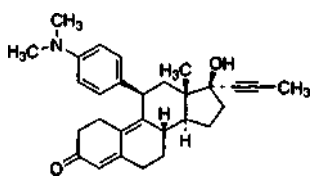
Prostaglandina F^



Cartioprost Trometamina (Hemabat)
15S-Metil-prostaglandina F $_{2\alpha}$



Prostaglandina E $_2$
Dinoprostone (Prostin E $_2$)



Mifepriston (Mileprex; RU-486)

Figura 23-21 ■ Abortive.

în timp ce dinoprostona (prosta glandina E $_2$) este disponibilă sub formă de supozitor vaginal. Dar produsele sunt utilizate pentru avorturile din trimestrul II. Carboprost este un analog PGF $_{2\alpha}$.

Mifepristonul acționează direct prin antagonizarea efectelor progesteronului asupra receptorilor de progesteron, precum și indirect prin cauzarea unei scăderi a secreției de progesteron din corpul galben. Aceste efecte combinate duc la o creștere a nivelului de prostaglandine, care stimulează contracțiile uterine . Mifepristonul provoacă, de asemenea, o înmuiere a colului uterin, ceea ce ajută la expulzarea ovulului fertilizat. Tratamentul cu mifepristonă este completat de utilizarea misoprostolului, un analog de prustaglandin E., pentru a asigura un avort complet. Mifepristone alsu are acțiune antagonistă asupra receptorilor glucocorticuizi.

Eficacitatea contraceptivă relativă în afara diferitelor metode

Este necesară o anumită prudență în interpretarea datelor privind eficacitatea metodelor contraceptive. Chiar și „cea mai bună" metodă poate duce la sarcină dacă nu este folosită în mod consecvent și corect. Chiar și cea mai puțin eficientă metodă este mai bună decât nici un contraceptiv. Tabelul 23-4 prezintă câteva date privind numărul de sarcini pe metodă.

TABELUL 23-4 Rata de eșec a metodelor contraceptive

Metodă	SarcinilOO Femeie Ani
Ligarea trompelor	0,5
Vasectomie	0,15
Norplant	0,05
Implanon	(0.0sr
Dcpo-Provcra injectie	0,3
Injecție MPA/E2C	<1
Contraceptive orale combinate	0,1-3
Minipilula numai cu progestativ (oral)	0,5-3
Progcstascn DIU	1,5-2
Cupru T1UD	0,6-0.«
	0,1
Sistemul intrauterin Icvonorgcslrcl-rclKwing NuvuRing	1-2
Transdermie! contraceptiv combinat	1
Diafragma (cu spermicid)	6-20
Prezervativul (feminin)	5-21
Prezervativul (masculin)	3-14
Retragere	4-19
Spermicide	6-26
Abstinenta periodica	9-25
Fără metodă contraceptivă	85

Modificat din Tru^scl, J.: Coniraccptivc Efficacy. În Hatcher, RA Trusscl. J.. Stewart F., cl al. Tehnologia Coniraccptivc. a 17-a rev. ed. New York. Irvington Pub- Ushers, 1998
''Ralul de eșec pentru Implanon este de a fi similar cu cel al lui Norpluni. Mai multe femei lhouuind au folosit Implanon și, de la sfârșitul anului 2001, nu au fost raportate sarcini cu utilizare adecvată.

Terapie combinată de substituție hormonală cu estrogen/progestin

Similar (contraceptivele combinate cu estrogen și progestativ . Produsele combinate estrogen/progestativ sunt disponibile pentru utilizarea în HRT la femei. Spre deosebire de contraceptivele generale . în care componenta estrogenică este aproape întotdeauna etinilestradiol, componenta estrogenică a produselor HRT este, de obicei, estrogenul enjugat sau progestativ pentru estrogeni sau estrogeni progestativi. Acetat de medroxiprogesternă sau acetat de retindronă Tabelul 23-5 prezintă - produsele combinate disponibile în prezent .

TRATAMENTUL SIMPTOMELOR VASOMOTORII ALE MENOPAUZEI ȘI VAGINITEI ATROFICE

Estrenele au fost foarte utile în tratarea „bufeurilor" asociate cu menopauza precoce, precum și a vaginității atrofice și a altor simptome vaginale ale producției inadecvate de estrogen . Dovezile că acestea au ca rezultat îmbunătățirea mtxxl și îmbunătățirea funcției cognitive la femeile aflate în postmenopauză sunt totuși mai puțin clare și sunt necesare mai multe studii pentru a rezolva afirmațiile interesante în aceste domenii. [94 96]

PREVENIREA SI TRATAMENTUL OSTEOPOROZEI [9 '-"]

Osteoporoza este o problemă enormă de sănătate publică, responsabilă - pentru aproximativ 1,5 milioane de fracturi în Statele Unite în fiecare an. Din cauza prevalenței nstenporozei.s. mai ales la bărbații în vârstă. prevenirea și tratamentul acestei condilinn au primit multă atenție. Până la menopauza , o dietă bună și exercițiile fizice sunt esențiale pentru femeile tinere, pentru a scădea riscul de nstcoporoză mai târziu în viață. După menopauză, estrogenii suplimentari pot avea un efect pozitiv în raport cu osteoporoza. Estrogenii acționează în principal prin scăderea resorbtinei osoase. deci estrogenii sunt mai bine pentru a preveni Inss osoase decât pentru a restabili masa osoasă. Estrogenii administrați după pauză (adesea cu un supliment de progestativ) au fost diminuați în mod neechivnic pentru a scădea foarte mult incidența și severitatea nstcoporozei. mai ales atunci când sunt combinate cu o alimentație bună și exerciții fizice. Utilizarea pe termen lung a estrogenilor plus un progestativ pentru prevenirea osteoporozei ar trebui luată în considerare pe deplin, având în vedere rezultatele recente ale unui studiu care examinează HRT pentru scăderea riscului de boli de inimă (vezi belnw). Alternative la estrogeni pentru prevenirea osteoporozei, cum ar fi ralnxifcne. ar trebui de asemenea luate în considerare.

ESTROGENI POSTMENOPAUZALI ÎN SCĂDEREA RISCULUI DE BOLĂRI DE INIMA' [00]

După ani de recomandări generale pentru utilizarea benefică a estrogenilor după menopauză pentru scăderea riscului de boli de inimă, rezultatele unui studiu pe termen lung cu estrogeni conjugați suplimentați cu un progestativ au indicat că riscurile acestei abordări depășesc beneficiile. Studiul Women's Health Initiative (WHI), care a înrolat peste 16.000 de femei aflate în postmenopauză între 1993 și 1998, a fost încheiat la începutul anului 2002 din cauza unui nivel inacceptabil de ridicat de efecte adverse în raport cu beneficiile obținute. În cazul utilizării pe termen lung (urmărire medie nf 5,2 ani), a existat o ușoară creștere a incidenței bolii coron-, try hear, precum și o creștere a riscului de cancer de sân. Deși a existat o ușoară scădere a riscului de cancer colorectal și mai puține fracturi de șold, efectele asupra inimii și sânilor pledează împotriva utilizării estrogenilor plus un progestativ pentru prevenirea bolii coronariene la femeile aflate în postmenopauză. Un alt studiu WHI cu numai estrogen la femeile în postmenopauză fără uter este încă în desfășurare. Totuși, studiul gen-plus-progcstin a folosit doar un singur regim de medicamente (0,625 mg de estrogeni ecvine conjugați și 25 mg de acetat de medroxiprogesteron), așa că trebuie avut grijă în extinderea acestor rezultate la alte regimuri și produse. De asemenea, utilizarea pe termen scurt în gestionarea bufeurilor și a altor simptome postmenopauzei este încă adecvată.

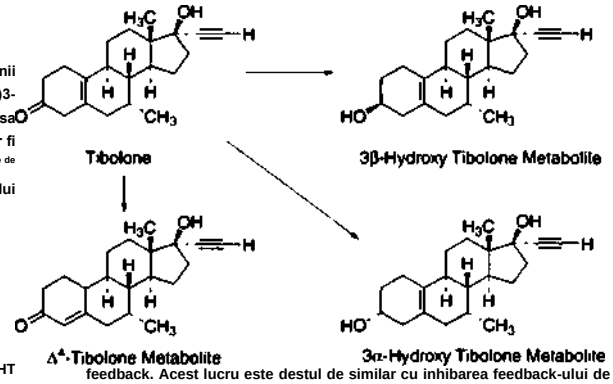
O alternativă la un medicament combinat estrogen/progestativ pentru HRT ar fi un singur compus care are atât acțiuni estrogenice, cât și progestative. Tibolona (I7«-hidroxi-7a-metil-19-nnrprcgn-5(IO)-en-2()-in-3-onă) este un astfel de compus. Este un steroid sintetic care are o acțiune diversă și este utilizat singur în HRT în Europa ca terapie standard cu estrogen sau estrogen plus progeslină. Tibolone așteaptă aprobarea FDA pentru utilizarea în HRT și pentru tratarea osteoporozei. A fost descris ca un compus specific țesuturilor cu acțiuni benefice asupra oaselor, vaginului, simptomelor climatice, dispoziției și bunăstării sexuale, dar fără stimularea sânului și a țesutului endometrial. [101] ""Tibolona are o acțiune estrogenică, progestagenă și androgenă slabă-. Această gamă de actine a fost atribuită metaboliților tibolnnc (Fig. 23-22). Tibolona este rapid transformată în metaboliți V și 3^-hidroxi , [precum și un] metabolit [J4] . se leagă de ER. în timp ce metabnlitul J4 [se] leagă de receptorii de progesteron și androgeni. Absența stimulului

TABELUL 23-5 Produse de terapie de substituție hormonală combinată cu progestativ/estrogen (disponibile sub formă de tablete sau plasture transdermic)

Marca	Progestin	Estrogen
Prcmpro	Acetat de medroxiprogesteron. 2,5 sau 5 ing	Estrogeni conjugați. 0,625 mg
Premphnsc''	Acetat de medroxiprogesteron. 5 mg	Estrogeni conjugați. 0,625 mg
Fenihrt Activclla	Acetat de Norcihindronc. 1 mg	etinilestradiol. 5 gg
Onho-Pncfest'*	Acetat de norethindronc. 0,5 mg	estradiol. 1 mg
Combil'atdi	NmgeMimiitc, 0,09 mg	Estradiol, 1 mg
	Acetat de norethindronc. 0,14 sau 0,25 mg	Estradiol. 50 ng

''Plrcmpha.se se administrează 14 zile de comprimate numai cu estrogen (0,6'5 mg estrogen conjugat*), fnlluwcd hy 14 zile de prugestiti combinat/fMnigvn ''OnlHi'PicfN este dozat 15 zile* de estradiol i ing). apoi 15 zile ol pnigeMiu/fsinigm combinat.

figura 23-22 ■ Tibolona şi metaboliţii săi activi.



bilionul de ţesuturi endometriale a fost atribuit acţiunii progestaţionale a metabolitului [14] . Tibolonul şi metabolitul 3)3-hidrozic inhibă estrona sulfataza, ceea ce poate explica parţial lipsa stimulării ţesutului mamar (cantitatea scăzută de estronă care ar fi disponibilă pentru conversia la estradiol). [14] Deşi tibolonul reduce nivelurile de lipoproteine cu denvili crescute (HDL), are alte efecte pozitive asupra sistemului cardiovascular care pot fi benefice.

ANDROGENI [105]

Androgeni endogene

Testosteronul şi produsul său de reducere mai puternic 5a-DHT sunt produse în cantităţi semnificativ mai mari la bărbaţi decât la femei, dar şi femelele produc cantităţi mici din aceşti hormoni sexuali „masculin". Aceşti compuşi endogeni au două activităţi importante: activitate androgenă (promovarea caracteristicilor sexuale masculine) şi activitate anabolică (creşterea muşchilor).

DHEA şi androstenediona sunt denumite *Mlrogeni suprarenali.* deşi această nomenclatură este oarecum greşită . DHEA şi androstenediona sunt pre-Msorsi biosintetici ai androgenilor, dar au doar o afinitate scăzută pentru receptorii de androgeni înşişi."'' [107] Prin urmare. DHEA sau androstenediona pot avea acţiuni androgenice, dar numai după conversia i vivo în testosteron şi DHT. DHEA şi androstenediona sunt. totuşi, şi precursori ai genei estro , deci pot apărea şi acţiuni estrogenice.

Biosinteza

\s prezentat în Figura 23-5. testosteronul poate fi sintetizat prin pregnenolon. DHEA şi androstenedionă. Aproximativ 'mg/zi este sintetizat de bărbaţi tineri umani adulţi. Experimentele label tig au arătat, de asemenea, că poate fi biosinteză-,cd din androst-5-enc-3)3.17/3-diol. un produs de reducere a DHEA.

Testosteronul este produs în principal de celulele interstiţiale din testicule, sintetizate în mare parte din colesterolul produs în celulele Sertoli. DHT este, de asemenea, secretat de testicule, precum şi rege produs în alte ţesuturi. Ovarele şi suprarenale «lexsintetizează androstenediona şi DHEA. care poate fi

transformat rapid în testosteron în multe ţesuturi. Nivelurile de testosteron 1 în plasma bărbaţilor sunt de 5 până la l(K) ori mai mari decât cele din plasma femeilor.

Testosteronul este produs în testicule ca răspuns la eliberarea de lH de către hipofiza anterioară, aşa cum se arată în Figura 23-10. Testosteronul şi DHT inhibă producţia de LH şi FSH printr-un proces de inhibare prin feedback. Acest lucru este destul de similar cu inhibarea feedback-ului de către estrogeni şi progestative în producţia de FSH şi LH.

Metabolismul de pe androgeni

Testosteronul este transformat rapid în 5<r-DHT în multe ţesuturi prin acţiunea 5«-reductazei. În funcţie de ţesut, acesta este fie pentru a activa testosteronul la androgenul mai puternic. DHT (de exemplu, în prostată) sau o etapă în inactivarea metabolică a acestui androgen. Calea principală pentru inactivarea metabolică a testosteronului şi a DHT este oxidarea la 17-una. Grupul 3-un este, de asemenea, redus la 3a- (major) şi 3/3-oli (minor). Metaboliţii sunt prezentaţi în Figura 23-23. Androsteronul este principalul metabolit urinar şi a fost primul steroid „androgen" izolat. Aceşti metaboliţi sunt excretaţi în principal sub formă de glucuronide corespunzătoare. Au fost detectaţi şi alţi metaboliţi minori."' [5]

Activităţi biologice ale androgenilor

Testosteronul şi DHT provoacă efecte de masculinizare pronunţate . chiar şi la fătul de sex masculin. Ele induc dezvoltarea prostatei, penisului şi a ţesuturilor sexuale aferente. La pubertate, secreţia de testosteron de către testicule creşte foarte mult, ceea ce duce la creşterea părului facial şi corporal, adâncirea vocii, creşterea activităţii anabolice proteice şi a masei musculare, creşterea rapidă a ţesăturilor lungi şi pierderea unor grăsimi subcutanate. Începe spermatogeneza, iar prostata şi veziculele seminale cresc în activitate. Organele sexuale cresc în dimensiune. Pielea devine mai groasă, iar glandele sebacee se cută în număr, ceea ce duce la acnee la mulţi tineri. Androgenii joacă, de asemenea, roluri importante în psihologia şi comportamentul masculin. La femei, testosteronul joacă un rol în libidoul, starea de spirit, masa musculară şi forţa, precum şi dens- [sjjv] UM. 11»

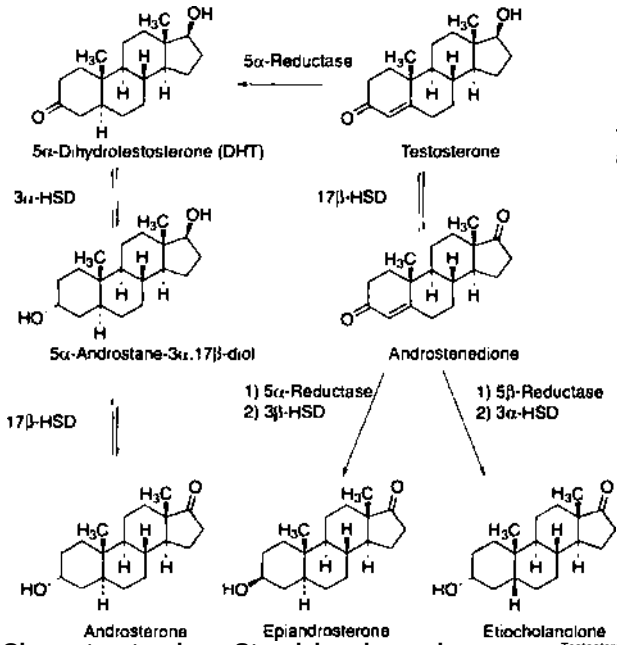


Figura 23-23 ■ Metabolismul testosteronului şi 5» DHT (conjugaţii metaboliţilor sunt şi formaţi: *HSD.* hidroxisteroid dehidrogenază.

Clase structurale — Steroizi androgeni anabolizanți

Androgenii, cunoscuți și sub denumirea de steroizi androgeni anabolizanți (AAS). include toți agenții terapeutici ale căror acțiuni principale sunt mediate de receptorii androgeni. Includerea atât a *anabolicului* , cât și *a androgenului* în referirea la acești compuși reflectă faptul că nu sunt disponibile produse în care proprietățile anaolice ale androgenilor să poată fi separate de proprietățile androgenice. Arcul AAS utilizat în mod obișnuit, prezentat în Figura 23-24. Au fost publicate mai multe recenzii recente despre AAS. [105] - [110]

ANALOGI SEMISINTETICI

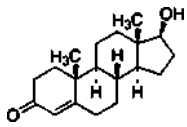
Deoarece oxidarea bacteriană și hepatică a 17/3-hidroxilului la 17-onc este o componentă cheie a inactivării metabolice. S-au adăugat grupări I7a-alchil pentru a preveni oxidarea alcoolului. Chiar dacă 17a-metiltestosteronul este doar aproximativ jumătate mai activ decât testosteronul, poate fi administrat pe cale orală, deoarece timpul său de înjumătățire este mai lung decât cel al testosteronului. 17a- Etiltestosteronul are o activitate mult redusă, așa cum se arată în Tahlc 23-6. [111] **După cum sa menționat mai sus, adăugarea unei grupări a-alchinil oferă o acțiune progestogenă mai mare decât acțiunea androgenă, deși se păstrează o anumită activitate la receptorii androgeni . Un dezavantaj al testosteronului I7a-metil este hepatotoxicitatea. Pot apărea tulburări hepatice, icter (ocazional aliat) și deces (în cazuri rare), în special în dozele mari utilizate adesea de sportivi (vezi secțiunea următoare).**

Tabelul 23-6 ilustrează unele efecte structura-activitate ale androgenilor, cum ar fi activitatea mult scăzută a izomerului I7a-ol al testosteronului (epileslostcrone). sute

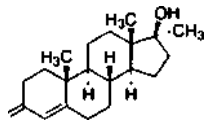
TABELUL 23-6 Activitățile androgenice ale unor androgeni

	M Echivalent cu o unitate internațională compusă
Testosteron (17 /^ol)	15
UpilestoMerone (17 u-ol)	400
17 a-Melhyllestosicrunc	25 30
17 a-Utiltesiosleroiie	70-100
17 a-Metliylandrostiine-3t>. 17/3-diol	35
17 a-MethybndruMitne-3-onc*I7 0-<»l	15
Androsteron	100
Rpiundrosleronă	7(1)
Androstnne-3a. 17 0-diol	20-15
Andn)stane-3a. 17 ««diol	350
AndrosUne-3^. 17 /Wiol	500
Androstan-170-ol-3-onă	20
Androstan-17a-ol-3-onă	300
A'-Androstene-3a. I7/Miol	35
A'-Androstene^ß. I7/Wiol	500
Andrusliinedionc-3. 17	121U30
V-Androstenedionă	120

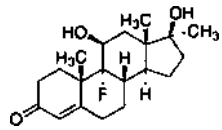
b.un arc din Djerassi. C.: J. Chcm Sot 7ft-4092, 1954.



Testosteron

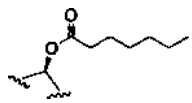


17a-metiltestosteron (testat)

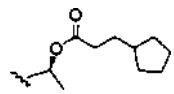


Fluoximesteron (Halotestin)

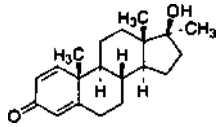
17|FEsters disponibili comercial (pentru injectare IM):
De asemenea, propionat de testosteron (pentru combinare)



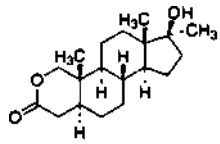
Testosterone Enanthate



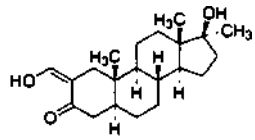
Cipionat de testosteron



Metandrostenolon (Dianabol)

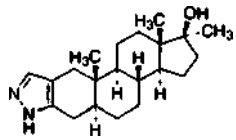


Oxandrolone (Oxandrin)

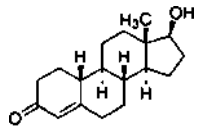


Oxymetholone (Anadrol)

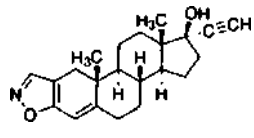
Figura 23-24 ■ Testosteron şi steroidi androgeni anabolici sintetici .
17p-esteri disponibile comercial
Nandrolon Fenpropionat (Durabolln)
Nandrolon Decanoat (Anabolin, DecaDurabolin)



Stanozolol (Winstrol)



Nandrolone



Danazol (Danocrine)

de **diferite AAS au fost sintetizate şi studiate. Scopul multor programe sintetice a fost de a face un compus** care **poseda proprietăţile anaolice ale testosteronului, dar** nu avea **acţiunile sale androgenice. Deşi au fost preparaţi numeroşi compuşi care au prezentat raporturi anaboJic/androgenice îmbunătăţite in vitro, niciun compus nu a avut complet acţiune drogenică. De asemenea, raporturile ridicate anabolic/androgeni nu** par **să fie menţinute atunci când aceste medicamente au fost utilizate la om. În ciuda numeroşilor compuşi care au fost examinaţi, relaţiile stntcturc-activitate ale acestor medicamente** nu sunt bine delimitate **. Multe ipoteze au fost făcute în încercarea de a rezuma relaţia structură-activitate a tuturor celorlalţi compoziţii şi substanţe cunoscute . După cum sa discutat, grupările hidroxil din testosteron sunt adesea convertite în esterii corespunzători pentru a prelungi activitatea sau pentru a oferi o anumită protecţie împotriva oxidarii** .

Utilizări terapeutice ale steroizilor androgeni anabolizanţi

Utilizarea principală a AAS este în terapia de substituţie cu androgeni la bărbaţi. fie la maturitate, fie în adolescenţă. Cauza

Deficitul de testosteron poate fi fie hipogonadism, fie hipopopituitarism.

Utilizarea AAS pentru activitatea lor anabolică sau pentru alte utilizări decât înlocuirea androgenilor a fost limitată din cauza acţiunilor lor de masculinizare. Acest lucru a limitat foarte mult utilizarea lor la femei şi copii. Deşi activitatea anabolică este adesea necesară din punct de vedere clinic, niciunul dintre produsele disponibile în prezent nu este lipsit de efecte secundare androgenice semnificative.

Efectele secundare masculinizante (androgenice) la femei includ hirsutism, acnee, adâncirea vocii, creşterea cloralului şi deprimarea ciclului menstrual. Mai departe mai mult. AAS modifică, în general, nivelul lipidelor scrum şi creşte probabilitatea de ateroscleroză, în mod caracteristic o boală a bărbaţilor şi a femeilor aflate în postmenopauză.

Efectele de masculinizare ale AAS exclud utilizarea lor în majoritatea circumstanţelor la femei. Tratamentul secundar al carcinomului mamar avansat sau metastatic la pacienţii selectaţi este, în general, considerată a fi singura indicaţie pentru doze mari. terapia androgenică pe termen lung la femei. În doze mai mici, terapia de substituţie cu androgeni este mai des considerată pentru utilizare la femeile aflate la menopauză şi în postmenopauză pentru efectele pozitive asupra lihido. starea de spirit, simptome vasomotorii.

și masa musculară, toate zonele afectate negativ de scăderea nivelului de testosteron la femeile în vârstă."

Androgenii sunt, de asemenea, utilizați pentru ameliorarea durerilor osoase asociate cu osteoporoza și pentru a trata anumite anemii, deși această utilizare a scăzut foarte mult din cauza disponibilității erythropoietinei . În toate cazurile, utilizarea acestor agenți necesită prudență.

Androgeni și sport

Utilizarea androgenilor pentru efectele lor anabolice (de unde și termenul *aiiaholic stennds)* de către sportivi a început la sfârșitul anilor 1940 și are. uneori, a fost larg răspândită." Înainte de cerințele privind testarea urinei, s-a estimat că până la 80% dintre halterofilii competitivi și aproximativ 75% dintre jucătorii profesioniști de fotbal foloseau aceste medicamente, împreună cu o varietate de alți sportivi . medalie în cursa de I(X) pentru că are urme de stanozolol în urină.

Deși mulți steroizi „anabolici" au fost sintetizati și utilizați/abuzați de sportivi, cel mai probabil toți androgenii au fost folosiți de sportivi în încercarea de a îmbunătăți puterea și de a crește masa musculară. În primii ani, steroizii 17u-alchilați cu raporturi anabolice/androgenice mari in vitro au fost utilizați cu convingerea că proprietățile anabolice ale acestor medicamente erau mai mari decât cele ale altor androgene, cum ar fi testosteronul. Cu toate acestea, odată cu interzicerea utilizării steroizilor în majoritatea sporturilor și cu prevalența testării medicamentelor, steroizii alchilați Pa au disfavorizat din cauza ușurinței detectării acestor compuși prin încercarea spectrului de masă. Acest lucru a condus la o utilizare mai mare a testosteronului și a esterilor săi, precum și a precursorilor androgenilor androstenedione ("andro"). androstenediol, androstanediol și DHEA. Credința este că, deoarece acești steroizi apar toți în mod natural, detectarea lor va fi mult mai dificilă. Deși este adevărat că testele pentru steroizii endogeni trebuie acum să discrimineze abaterile de la rapoartele normale, este posibil să se detecteze abuzul acestor compuși. Testosteronul furnizat extern, de exemplu, poate fi detectat printr-un test de urină care examinează raportul dintre glucuronida de testosteron și glucuronida epitestosteronului . Un raport mai mare de 6:1 indică de obicei abuz." [4]

Multe studii au încercat să stabilească dacă luarea de steroizi anabolici îmbunătățește performanța atletică. „*'■ [115] Unii nu au reușit să folosească controale (sportivii care s-au antrenat într-un mod identic, dar nu au luat steroizi anabolizanți). Alții nu au reușit să folosească placebo într-un design de cercetare single-orb (nici grupurile tratate și nici grupurile de control care știau pe care le iau). sportivii folosesc în mod obișnuit doze mult mai mari."""" """"Din studiile care folosesc cel puțin un protocol simplu-orb, unii au raportat că steroizii anabolizanți au crescut performanța atletică, în timp ce alții au descoperit că nu. Ar fi corect de spus. prin urmare, beneficiul steroizilor anabolizanți asupra performanței atletice este incert. Riscurile utilizării acestor medicamente par să depășească - beneficiile lor incerte.

După cum este rezumat de FDA." [7] efectele secundare includ

La ambele sexe
- Risc crescut de boală coronariană, accident vascular cerebral sau vase de sânge obstrucționate
- Agresivitate crescută și comportament antisocial (cunoscută » „furie cu steroizi")
- Tumori hepatice, pelioză hepatică (chisturi pline de sânge) și zaruri de jaun (numai pentru androgeni IVo-alchilați)

La bărbați
- Atrofie testiculară cu sterilitate consecutivă sau scăderea numărului de spermatozoizi și motilitate și morfologie anormale Impotență Prostată mărită Mărirea sânilor

La femei
- Mărirea cloralului Creșterea barbii Chelie Voce adâncită Diminuarea sânilor

Din cauza acestor riscuri, Comitetul Olimpic Internațional . numeroase organizații sportive profesionale și tlx National Collegiate Athletic Association (NCAA) au interzis toate medicamentele anabolice. Testarea sportivilor de elită pentru a crește performanța de toate tipurile este obișnuită. În ciuda problemelor cunoscute cu utilizarea AAS. cu toate acestea, unele sporturi profesionale au întârziat să pună în aplicare testarea medicamentelor care îmbunătățesc performanța. În vara anului 2001, Major League Baseball finaliza o politică de testare pentru sportivii săi, în timp ce Liga Națională de Hochei încă nu avea o politică privind utilizarea steroizilor anabolizanți.

Un risc suplimentar este asociat cu auto-injectarea preparatelor cu steroizi anabolizanți de lungă durată . Riscul de a contracta hepatita A. hepatita C și virusul imunodeficienței umane (HIV) este crescut dacă acele folosite pentru injectarea steroizilor sunt împărtășite."'

Produse cu steroizi anabolizanti androgeni

Utilizările terapeutice ale androgenilor sunt discutate mai sus. I7/J- Esterii și produsele 17a-alchil sunt disponibile pentru o gamă completă de utilizări terapeutice. Aceste medicamente sunt contraindicate bărbaților cu cancer proslatic; la bărbați sau femei cu boală de inimă, rinichi sau ficat; si in sarcina. Diabeticii care utilizează androgeni trebuie monitorizați cu atenție. Androgenii potentează acțiunea anticoagulantelor orale, provocând sângerări la unii pacienți și pot interfera, de asemenea, cu testele de LABORATOR . Pacienții de sex feminin pot dezvolta reacții adverse viriliMiai, iar medicii trebuie avertizați că unele dintre efectele tiw pot fi ireversibile (de exemplu, modificări ale vocii). Toți agenții „anabolici" disponibili în prezent în comerț sunt metanfetamina androstcnolone. oximclolonă. oxandrolonc. stanozolol. nandrolonc) au activitate androgenică* semnificativă; prin urmare, virilizarea este o problemă potențială pentru toate pacientele. Mui) agenților anabolici sunt activi pe cale orală, așa cum s-ar prcdici notând o grupare 17«-alchil în mulți dintre ei (vezi Fig. 2i-24). Cei fără 17a-alchil (nandrolonc decanoat și nandrolonc fenpropionat) sunt activi numai intramuscular. Produșii I7a-alchil pot induce toxicitate hepatică la pacienți.

Toți steroizii 4-en-3-one sunt sensibili la lumină și ar trebui păstrați în recipiente rezistente la lumină.

Testosteron, USP. Testosteron. 17/J-hidroxian drost-4-en-3-onă. este un androgen natural la bărbați

La femei, servește în principal ca precursor biosintetic al estradiolului, dar are și alte efecte hormonale. Il este metabolizat rapid la 17-uni relativ inactivi (vezi Fig. 23-23). cu toate acestea, prevenind activitatea orală semnificativă. Testosteronul este disponibil într-un sistem de administrare transdermic (plasture), o formulare de gel și sub formă de pelete implantabile. Testosteronul **\T^-** eMers sunt disponibile în preparatele de depozit intramuscular cu durată lungă de acțiune ilustrate în Figura 23-24. inclusiv următoarele:

- Cipionat de testosteron. USP: Testosteron I7j8-cydopcniil-propionat
- Enantat de testosteron, USP: 17^-hcpiunoat de testosteron
- Propionat de testosteron. USP: Testosteron I73*propionat

Metiltestosteron, USP. Metiltestosteron, 17^ hidroxi-l7-metilandrost-4-en-3-onă. este doar aproximativ jumătate mai activ decât testosteronul (intramuscular), dar are marele avantaj de a fi activ pe cale orală.

fluoximesteron, USP. Fluoximesteron, 9o-fluor-11#17^dihidroxi-17-metilandrost-4-en-3-onă. este un androgen foarte puternic, activ pe cale orală, cu aproximativ 5 până la 10 lime mai puternic decât testosteronul. Poate fi utilizat pentru toate indicațiile discutate mai sus, dar marea sa activitate androgenă l-a făcut util în primul rând pentru tratamentul bărbaților cu deficit de androgeni.

Methandrostenolone, USP. Methandrostenolone, 17^ hidroxi-17-metilandrosla-l,4-dien-3-onă, este activ pe cale orală și este aproximativ egală ca potență cu testosteronul.

Oximetoionă, USP. OximetoIonă, !7^hidroxi-2-(hidroximeihilen)-l7-metilandrosian-3-onă. este - aprobat pentru tratamentul unei varietăți de anemii.

Oxandrolon, USP. Oxandrolonă, !7/?-hidroxi-l7-mctil-2-oxaandrostan-3-onă. este aprobat pentru a ajuta la promovarea creșterii în greutate după pierderea în greutate după intervenții chirurgicale, infecții cronice sau traume severe și pentru a compensa catabolismul proteic asociat cu utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor. Ox-«ndrolonul este, de asemenea, utilizat pentru a calma durerile osoase care însoțesc osteoporoza. A fost utilizat pentru a trata hepatita alcoolică și sindromul de epuizare HIV.

Stanozolol, USP. Slanozolol, 17-metil-27H-5a-an-Jrost-2-eno[3,2.c]-pirazol-17jS-ol. este utilizat profilactic 2 managementul angioedemului ereditar pentru a reduce frecvența și severitatea crizelor.

Nandrolon Decanoat, USP, și Nandrolon Phen propionat, USP. Nandrolon decanoat, 17^hidroxi- e ; tr*4-en-3-one 17-decanoat. a fost utilizat în tratarea anumitor anemii, dar disponibilitatea eritropoietinei a redus foarte mult această utilizare. ^propionatul de nandrolonă este l7|3-hidroxiesir-4-en-3-onă i7-(3'-jbcnyDpropionat.

Danazol și endometrioză

Danazol, USP. Danazol. l7a-pregna-2.4-dien-20-yno- lW|izoxazol-17-ol (Danocrin), este un androgen slab care.

în ciuda grupării 17a-etinil, are activitate estrogenică sau progeslogcnică redusă. Danazolul a fost numit un steroid sintetic cu diverse efecte biologice." [4] Danazolul se leagă de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG) și scade sinteza hepatică a acestui purtător de estradiol și testosteron. Astfel, testosteronul liber crește. Danazolul inhibă producția de FSH și LH de către hipotalamus și receptorii hipofizi și hipofizi, glucocorticoizi, progesteri. receptorii androgeni și ER Deși mecanismul exact de acțiune este neclar, danazolul modifică țesutul endometrial, astfel încât acesta devine inactiv și atrofic, ceea ce permite ca danazolul să fie un tratament eficient pentru endometrioza.

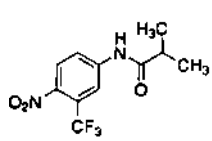
Antiandrogeni

O varietate de compuși (Fig. 23-25) au fost studiați intens ca antagoniști ai receptorilor de androgeni sau geni antiandrogeni. [1 * 0 ' 131] Antiandrogenii sunt de uz terapeutic în tratarea stărilor de hiperandrogenism (de exemplu, hirsutism, acnee acută și chelie prematură) sau a cancerelor stimulate de androgeni (de exemplu, carcinom de prostată). Antiandrogenul ideal ar fi netoxic, foarte activ și lipsit de orice activitate hormonală. Atât antiandrogenii steroidieni, cât și nesteroidieni au fost investigați . dar numai antiandrogenii nesteroidieni au fost aprobați pentru utilizare în Statele Unite. Acetatul de ciproteronă, un antiandrogen steroidian, este utilizat în Europa. Antiandrogenii steroidieni au de obicei acțiuni la alți receptori de steroizi care limitează utilizarea lor. Antiandrogenii nesteroidieni, deși lipsiți de activitate hormonală, se leagă cu o afinitate mai mică de receptorul de androgeni decât hormonii endogeni.

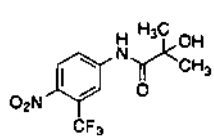
FLUTAMIDĂ, BICALUTAMIDĂ ȘI NILUTAMIDĂ

Trei antiandrogeni nesteroidieni sunt în uz clinic în Statele Unite - flulamidă, bicalulamidă. și nilulamidă (Fig. 23-25). Sunt utilizate în principal în tratamentul cancerului de prostată. Flulamida a fost primul dintre acești compuși aprobați pentru utilizare de către FDA, dar toxicitatea hepatică și dozarea de trei ori pe zi au oferit loc de îmbunătățire. De asemenea, sa stabilit că un metabolit al flulamidei. hidroxifluramidc. a avut o acțiune antiandrogenă mai mare decât părintele. Bicalutamida, care are o potență mai mare decât flulamida. încorporează un hidroxil în structura sa în aceeași poziție relativă ca și în hidroxiflutamidă. Bicalulamida se administrează o dată pe zi și are o toxicitate mai mică decât flulamida și nilutamida, ceea ce o face o alegere preferată la inițierea terapiei.

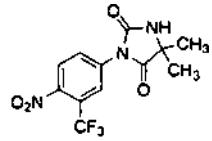
Cancerul de prostată este puternic sensibil la androgeni, astfel încât prin blocarea receptorilor de androgeni, cancerul poate fi inhibat sau încetinit. Studiile au arătat că aceste medicamente inhibă complet acțiunea testosteronului și a altor androgeni prin legarea de receptorii androgeni. În studiile clinice, atunci când sunt administrate ca agent unic pentru cancerul de prostată, testosteronul seric și estradiolul cresc. Dar atunci când este administrat în combinație cu un agonist GnRH, cum ar fi goscrelină sau teuprolidă. bicalulamida și flulamida nu afectează supresia testosteronului, care este rezultatul GnRH. Agonistii GnRH scad foarte mult functia gona dal - echivalentul medical al castrarii la barbati. Astfel, combinația de GnRH cu bicalulamidă sau lamidă gripală blochează producția de testosteron în testicule și receptorii de androgeni din prostată.



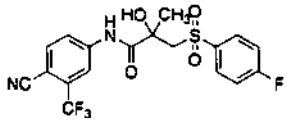
Flutamide (Eulexin)



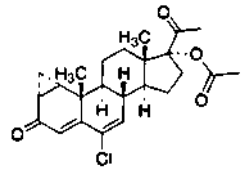
Hydroxyflutamide



Nilutamide (Nilandron)



Bicalutamidă (Casodex)



Acetat de ciprotetonă

Figura 23-25 ■ Antiandrogeni

Produse antiandrogenice

Flutamidă, USP. **Flutamidă. 2-nielil#|4-nilro-3-|iri-fluormetil)fcnil|propanamidă (Eulexin). se administrează de 3 ori pe zi (doză de 250 mg; doză zilnică totală de 750 mg). Un metabolit major al flutamidei. hidroxilutamidă. este un antagonist mai puternic al receptorilor de androgeni decât compusul de bază. Acest metabolit, care este prezent la o stare de echilibru mai mare decât flutamida. contribuie cu o cantitate semnificativă la acțiunea antiandrogenă a acestui medicament. Un factor limitator în utilizarea llutamidei este hepatotoxicitatea la 1 până la 5% dintre pacienți. Deși hepatotoxicitatea este de obicei reversibilă după întreruperea tratamentului, s-au raportat cazuri rare de deces asociate cu insuficiența hepatică a fi asociate cu terapia cu flutamidă. Diareea este, de asemenea, un efect secundar limitator al terapiei cu llutamidă pentru unii pacienți.**

Bicalutamidă, USP. **Bicalutamidă. A-4-ciano-3-(trifluorometil)fenil-3-|(4-luorofcnil (sulfonil |-2-hidroxi-2-metil-propanamida (Casodex)) este mai puternic decât llutamida și are un timp de înjumătățire mult mai lung (5,9 zile față de 6 ore pentru hidroxiHutamidă). de cancer de prostată avansat Bicalutamida este disponibilă ca amestec racemic, dar studiile pe animale și pe oameni cu receptorul de androgeni arată că enantiomerul *R* are o afinitate mai mare pentru receptorul de androgen decât enantiomerul *S.***

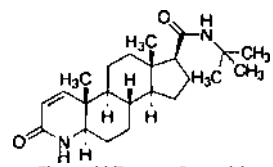
Nilutamidă, USP. **Nilutamidă. 5,5-dimetil-3-|4-nitro-3-(trinuorometil)feni!|-2,4-imidazolidindionă. este utilizat în combinație cu castrarea chirurgicală pentru tratamentul cancerului de prostată metastatic. Nilutamidă. care atinge un timp de înjumătățire de eliminare de aproximativ 40 de ore, poate fi utilizat și într-o doză zilnică, dar are efecte secundare care limitează utilizarea acestuia - tulburări de vedere, intoleranță la alcool și pneumonită alergică.**

Inhibarea 5o-reductazei

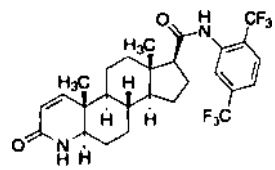
5a-DHT este important pentru menținerea funcției prostatei la bărbați. Formarea DHT este mediată de 5a-reductază. o enzimă care are două forme distincte, tipul 1 și tipul II. [125 1:4] Enzima de tip 1 este localizată în ficat și în unele periferii

țesuturile erale și este implicată în principal în metabolism? testosteron și alte enone cu inel A. Enzina de tip 11. este localizat în glanda prostatică și în testicule și răspunde, pentru conversia testosteronului în DHT pentru androcr. acțiune. Blocarea acestei enzime este o abordare pentru eontmlfc. acțiunea androgenului. Recenzia din 1997 de Harris și Coran? oferă un fundal și detalii excelente (dezvoltarea finasteridei, primul inhibitor de 5<r-reductază propus pentru utilizare în Statele Unite (Fig. 23-26). [11 ,

DHT joaca de asemenea un rol major in patogeneza oltn; hiperplazia de prostată (HBP). Finasterid. (5».l7^l*l.. dimetiletil)-3-oxo-4-azaandrosl-1 -ene- 17-carbotamii (Proscar. Propecia). este un inhibitor puternic, lent, cu legare strânsă" a 5a-reductazei, care funcționează printr-un mecanism unic. 11 nasterida este activată de enzimă și ireversibil la cofactorul NADP, producând un plex finasterid-NADPeoi care este eliberat doar lent din situsul enzimei Me, producând, în esență, inhibarea ireversibilă a (fig. 7). [2,1] Cifra de afaceri din complexul de finasterid-? este foarte lentă.



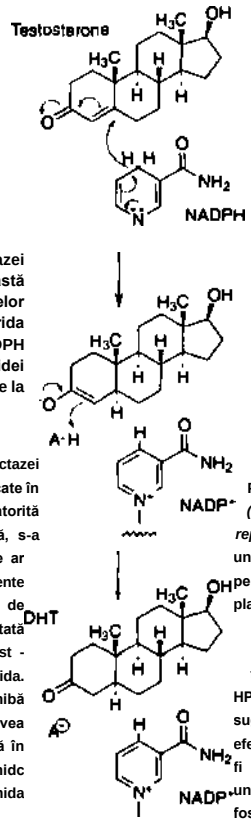
Finasterid (Proscar. Propecia)



Dutasteride

Figura 23-26 ■ Inhibitori steroizi 5rr-reductazei

Conversia testosteronului în 5a-dihidrotestosteron (DHT)



Finasteride - Formarea complexului NADPH

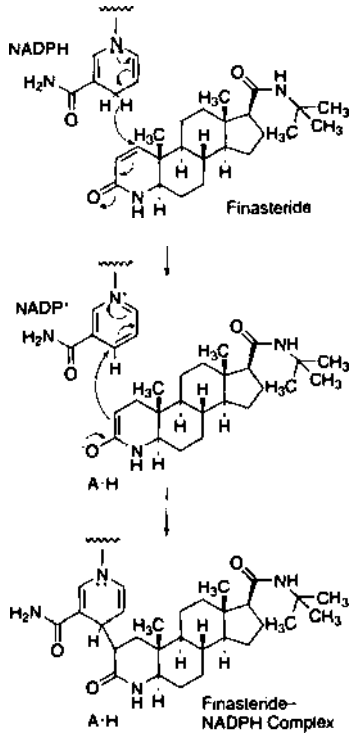


figura 23-27 a Comparaţia acţiunii 5«-reductazei asupra testosteronului şi finaster- de. Această schemă este o simplificare excesivă a mecanismelor exacte, dar indică faptul că, atunci când •Tnasterida este legată la locul activ al 5a- reductazei, NADPH este poziţionat mai aproape de C1 al finasteridei decât de C5 normal al testosteronei , ceea ce duce la inhibarea esenţial ireversibilă.

Finasterida este un inhibitor relativ selectiv al 5a-reductazei de tip II. Această enzimă este prezentă în niveluri ridicate în prostate şi în niveluri mai scăzute în alte ţesuturi. Datorită conexiunii puternice cu formarea DHT în prostată, s-a teoretizat că inhibarea specifică a acestei izoforme ar produce cel mai mare efect terapeutic. Studii mai recente sugerează, totuşi, că izoforma de tip I poate juca, de asemenea, un rol în progresia cancerului de prostată dependent de hormoni. [127] Din acest motiv, au fost - dezvoltaţi inhibitori duali ai 5a-rcductazei. Dutasterida. un compus recent aprobat pentru tratarea HBP. inhibă ambele izoforme ale enzimei şi se poate dovedi a avea efecte terapeutice superioare odată ce este utilizată în mod repetat (Fig. 23-26). Dutasterida poartă un imidc aromatic la Cl7. mai degrabă decât r-bulil amida observată în ultima eridă.

O a doua utilizare a finasteridei este în tratamentul cheliei masculine. Conversia testosteronului în DHT în anii înaintaţi duce la rărirea părului la bărbaţi. Inhibarea acestei conversii a fost concepută ca un posibil tratament pentru chelie. După ce sa demonstrat că finasterida este sigură şi eficientă tive în tratamentul HBP. a fost studiată o formulare cu doză mai mică pentru tratarea cheliei masculine. Testele au fost un succes, iar rezultatul a fost Propecia (1 mg/zi). Deşi finasterida inhibă de preferinţă enzima de tip II, se crede că este lypc-15a-reductaza periferică care este vizată pentru tratamentul cheliei. Dutasterida este, de asemenea, investigată pentru utilizare ca tratament pentru chelie.

de Saw Palmetto *(Serenoa repens)* este un produs pe bază de plante - utilizat pentru tratarea HPB. şi s-a sugerat că efectele pot fi atribuite unui constituent al extractului cu inhibare a 5a- reducta.se, dar au fost propuse şi alte mecanisme. [12] „Sunt necesare studii suplimentare şi identificarea unei componente specifice care inhibă 5a-reducta.se.

HORMONI CORTEXULUI SUPRRENAL

Corticosteroizi endogene

Glandele suprarenale (care se află chiar deasupra rinichilor) secretă peste 50 de steroizi diferiţi, inclusiv precursori pentru alte steroizi.

hormoni medii. Cei mai importanți steroizi hormonali produși de cortexul suprarenal sunt totuși aldosteronul și hidrocortizonul. Aldosteronul este *mineralocorti coid* primar la om (adică provoacă o retenție semnificativă de sare). Hidrocortizonul este *glucocorticoidul* primar la om (adică are efectele sale primare asupra metabolismului intermediar). Glucocorticoizii au devenit foarte importanți în medicina modernă . mai ales pentru efectele lor antiinflamatorii.

Aldosteronul și. într-o măsură mai mică, alți mineralocorti coizi mențin un echilibru electrolitic constant și volumul sanguin.
umc. Glucocorticoizii au roluri cheie în controlul hidratului de carbon din mașină. metabolismul proteinelor și lipidelor.

Btosyitfltesfa

După cum se arată în schema din Figura 23-28. aldosteronul și hidrocortizonul sunt biosintetizați din pregnenolon printr-o serie de etape care implică hidroxilări la Cl7, Cl I. și C2l care convertesc pregnenolonul în hidrocortizon. Deficiențele oricăreia dintre enzime cauzează suprarenale congenitale

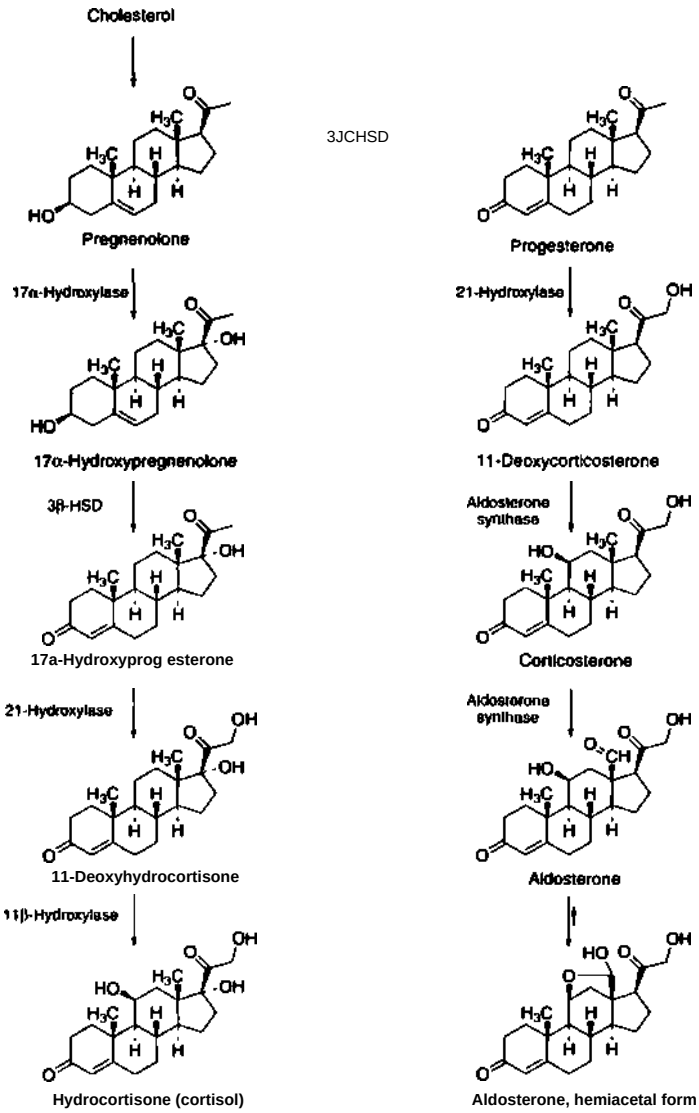


Figure 23-28 ■ Biosynthesis of hyd-o cortisone and aldosterone.

hiperplazie. Au fost studiate intens defectele de reglare a genelor, precum și enzimele care catalizează hidroxilarea. [12 "" 1 ' 1] Investigatorii au legat defecte ale anumitor gene sau locuri de legare a steroizilor de fiziopatologia pacienților cu boli metabolice corespunzătoare. [1 ' 1]

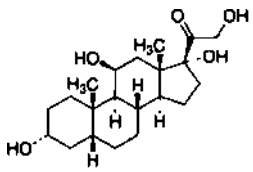
Aceste tulburări sunt de obicei cauzate de incapacitatea glandelor suprarenale de a efectua 11/3-, 17a-. sau 21-hidroxilări. Cea mai frecventă este lipsa activității 21-hidroxilazei, care va duce la scăderea producției de hidrocortizon și o creștere compensatorie a producției de hormon adrenocorticotrop (ACTH). În plus, acumularea rezultată de 17a-hidroxiprogesteron va duce la o creștere a testosteronului. 21-hidroxilaza este importantă pentru sinteza atât a mineralocorticoizilor, cât și a glucocorticoizilor. Când activitatea I l^-hidroxilazei este scăzută. cantități mari de 11-deoxi corticosteron vor el produce. Deoarece 11-deoxicorticos terona este un mineralocorticoid puternic, vor exista simptome de exces de mineralocorticoizi, inclusiv hipertensiune arterială. Când activitatea l7a-hidroxilazei este scăzută. va exista o scădere a producției de testosteron și estrogeni, precum și hidrocortison .

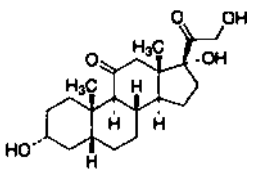
Deși detaliile nu sunt complet cunoscute, peptida ACTH (corticotropină) cu 39 de aminoacizi produsă de hipofiza anterioară este necesară pentru conversia colesterolului în pregnenolon. ACTH acționează la receptorul ACTH, un receptor cuplat cu G-protcină care activează adcnilil ciclaza, ceea ce duce la creșterea nivelurilor de AMPc. Activarea receptorilor ACTH are efecte pe termen scurt și lung asupra steroidogenezei . Faza pe termen scurt implică o creștere a aportului de ufcolesterol pentru utilizare de către citocromul P-450^. în formarea pregnenolonei. Efectele pe termen lung se datorează transcripției crescute a enzimelor steroidogene. [1 ' 2] Un rezultat general al acțiunii ACTH este creșterea sintezei și eliberării hidrocortisonei. Hidrocortizonul acționează apoi prin feedback în inhibiție pentru a suprima formarea de ACTH suplimentar. iACTH este discutat mai detaliat în Capitolul 25.)

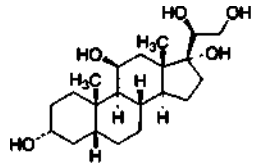
Eliberarea aldosteronului mineralocorticoid primar depinde doar puțin de ACTH. Aldosteronul este o parte activă a ciclului angiotensină-renina-tensiune arterială care controlează volumul sanguin. O scădere a volumului sanguin stimulează rinichii să secrete enzima renină. Renina, la rândul său, transformă angiotensinogenul în angiotensină, care stimulează cortexul suprarenal să elibereze aldosteron. Aldosteronul determină apoi rinichii să rețină sodiu, iar volumul sanguin să crească. Când volumul sanguin a crescut suficient, producția de renină scade, până când volumul sanguin scade din nou.

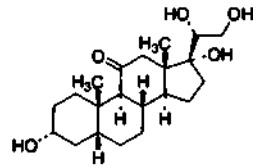
Metabolismul hidrocortizonului

Hidrocortizonul și cortizonul sunt interconvertibile enzimatic . și astfel se găsesc metaboliți atât cu funcționalitatea 11-ceto cât și cu funcționalitatea I l/3-hidroxi. Majoritatea proceselor metabolice au loc în ficat, metaboliții fiind excretați în principal prin urină. Deși mulți metaboliți au fost formați, căile primare de catabolism sunt *(a)* reducerea legăturii duble C4.5 pentru a produce 5/3-pregnane. *(h)* reducerea 3-onc pentru a da 3a-oli. și (<■) reducerea strungului de 20-un corespunzător 20a- și 20/3-oli. Acestea sunt aceleași acps care sunt implicate în metabolismul progesteronului. Cei doi metaboliți primari sunt tetrahidrocortizolul și tetrahidrovoitisonc și conjugații lor. Cortolii (20a și 20/3),









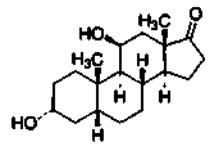


Figura 23-29 ■ Metaboliţii cortizonului şi hidrocortizonului.

cortoloncs (20a si 20/3). și 11/3-hidroxietiocolanolonă sunt unii dintre metaboliții minori ai hidrocortizonului (Fig. 23-29).

Activitățile biologice ale mineralocorticozilor și glucocorticoizilor

Steroizii adrenocorticali permit organismului să se adapteze la schimbările de mediu, la stres și la schimbările din dietă. Aldosteronul și. într-o măsură mai mică, alți mineralocorticoizi mențin echilibrul electrolitic și volumul sanguin constant, iar glucocorticoizii au roluri cheie în controlul carbohidraților . metabolismul proteinelor și lipidelor.

Aldosteronul crește reabsorbția sodiului în rinichi. O creștere a concentrației plasmatice de sodiu, la rândul său, va duce la creșterea volumului sanguin, deoarece volumul sanguin și excreția urinară a apei sunt direct legate de concentrația plasmatică de sodiu. Simultan, aldosteronul crește excreția ionilor de potasiu. 11-Deoxicorticosteronul este, de asemenea, destul de activ ca mineralocorticoid. Acțiuni similare sunt prezentate cu hidrocortizon și corticosteron, dar într-o măsură mult mai mică.

Aldosteronul controlează mișcarea ionilor de sodiu în majoritatea structurilor epiteliale implicate în transportul activ de sodiu . Deși aldosteronul acționează în primul rând asupra tubilor convoluți distali ai rinichilor, el acționează și asupra tubilor contorți proximali și a conductelor colectoare. Aldosteronul controlează transportul sodiului în glandele sudoripare, intestinul subțire, glandele salivare și colon. În toate aceste țesuturi, aldost rone îmbunătățește fluxul interior al ionilor de sodiu și promovează fluxul exterior al ionilor de potasiu.

Glucocorticoizii au multe acțiuni fiziologice și farmacologice. Ele controlează sau influențează metabolismul carbohidraților, proteinelor, lipidelor și purinelor. De asemenea, afectează sistemul cardiovascular și nervos și mușchii scheletici. Acestea reglează expresia genelor hormonului de creștere. În plus, glucocorticoizii au acțiuni antiinflamatorii și imunosupresive care apar prin mecanisme complexe.

Glucocorticoizii stimulează sinteza de stocare a glicogenului prin inducerea sintezei glicogen sintazei și stimulează gluconeogeneza în ficat. Au un efect catabolic asupra țesutului muscular, stimulând formarea și transaminarea aminoacizilor în precursori de glucoză în ficat. Acțiunile catabolice în sindromul Cushing sunt demonstrate prin pierderea țesuturilor, osteoporoză și reducerea masei musculare. Metabolismul și sinteza lipidelor cresc semnificativ în prezența glucocorticoizilor, dar acțiunile par să depindă de obicei de prezența altor hormoni sau cofactori . Lipsa steroizilor din cortexul suprarenal provoacă, de asemenea, depresie, iritabilitate și chiar psihoze, reflectând efecte semnificative asupra sistemului nervos central.

ACȚIUNI ANTIINFLAMATOARE/IMUNOSUPPRESIVE ALE GLUCOCORTICOIZilor" [33, 37]

Complecșii glucocorticoid-receptor (sec Fig. 23-7) pot activa sau reprima genele cu care se asociază. Reprimarea în special poate avea un rol important în acțiunile antiinflamatoare ale glucocorticoizilor. Glucocorticoizii inhibă transcrierea genelor care codifică citokine, cum ar fi interferonia. factor de necroză tumorală-» (TNF-a). interleukinele și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite/monocite, toți factorii implicați în sistemul imunitar și răspunsurile inflamatorii . [1, 2] Glucocorticoizii inhibă producerea şi eliberarea altor mediatori ai inflamaţiei, inclusiv prostaglandinele, leucotrienele şi histamina. În plus, - glucocorticoizii inhibă expresia genei care codifică col lagenaza. o enzimă importantă implicată în inflamație.

REZISTENTA LA GLUCOCORTICOIZI' [38, 40]

Câțiva pacienți cu boli inflamatorii cronice, cum ar fi astmul, artrita reumatoidă și lupusul dezvoltă rezistență la efectele antiinflamatorii ale glucocorticoizilor. The mecanismul nu este pe deplin înțeles, dar pare a fi o scădere a capacității de legare sau de activare a complexelor receptorilor de glucocorticoizi și a genelor țintă sau „activatoare". Întreruperea translocării receptorului de glucocorticoizi la nucleu a fost, de asemenea, implicată în rezistența la glucocorticoizi. [1 '"]

Clase structurale: Mineralocorticoizi și Glucocorticoizi

Hormonii cortexului suprarenal importanți din punct de vedere medical și mineralocorticoizii și glucocorticoizii sintetici sunt prezentati în Figura 23-30. Deoarece activitatea de reținere a sării este de obicei nedorită, medicamentele sunt clasificate după activitățile lor de reținere a sării. După cum este ilustrat în Figura 23-30. hormonii cortexului suprarenal sunt clasificați după activitățile lor biologice în trei mari grupe.

MINERALOCORTICOIZI

Mineralocorticoizii sunt steroizi din cortexul suprarenal și analogi cu activitate mare de reținere a sării. Sunt utilizate în principal pentru tratamentul bolii Addison sau al insuficienței suprarenale primare. Hormonul aldost ron natural are un I I^-OH și un 18-CHO care formează în mod natural un hemiacetal (după cum este desenat în Fig. 23-28). Aldosteronul este prea scump pentru a fi produs comercial", prin urmare alți analogi semisintetici i-au luat locul pentru tratamentul bolii Addison. Adăugarea unei grupări 9a-fluoro la hidrocor tizon crește foarte mult atât retenția de sare, cât și activitatea antiinflamatoare. Deoxicorticosteronul (I I-deoxi), un intermediar în biosinteza aldosteronului, are o activitate mineralocorticoidă mai mică decât aldosteronul (de 20 de ori), dar poate juca un rol dacă 11 ^-hidroxilaza este deficitară. Deoxi corticosteronul nu este disponibil pentru utilizări terapeutice.

Au fost aduse modificări extinse structurii de bază a hidrocortizonului pentru a modifica proprietățile glucocorti- coizilor. Au fost încercate modificări la toate locurile coloanei vertebrale de steroizi. În afară de adăugarea unei duble legături la C1-C2. modificările cele mai benefice sunt aduse inelelor B și D ale scheletului de steroizi și modificarea lanțului lateral C17 Tabelul 23-7 rezumă efectele relative ale diverșilor substituenți observați în produsele disponibile comercial asupra retenției de sare și activității glucocorticoizilor. Acțiunile de reținere a sării

TABELUL 23-7 Efectele substituenților asupra activității glucocorticoizilor/mineralocorticoizilor

grupelor funcționale de glicogen	Depunerea	antiinflamatorii Activitate	asupra Sodiu urinar*
9«'Fluom	10	7-10	^ + +
9n»Clor	3-5	3-4	+ +
1-Dehidro	3-4	3-4	-
(m-Mcllil	2-3	1-2	---------
I<»»-Hidruxi	0,4-0,5	0,1-0,2	----------
I7a-Hydnny	1-2	4	-
21-hidroxi	4-7	25	+ +

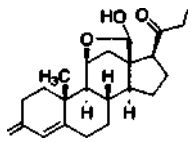
Adaptat fn>m Rodig. SAU. În Burger. A. (cd.) Chimie medicinală. Partea 2. a 3-a. New York. Wilcv Intcrsciencc. 1970. Folosit cu permisiunea J+. rctcnlion. - .excreția.

sunt aproximativ aditivi. De exemplu, creşterea 3+ a reţinţiei de sare a unei grupări 9a-f)uoro poate fi eliminată prin scăderea 3- a unui 6a-melil.

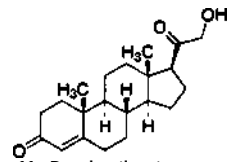
GLUCOCORTICOIZI CU RETENŢIE DE SARE MODERATĂ SĂCĂSĂ

Glucocorticoizii cu retenţie moderată până la scăzută de sare includ cortizonul, hidrocortizonul şi l-cnesul lor prednisosingur şi prednison. După cum se arată în Tabelul 23-8. an I l/J-OH menţine o activitate antiinflamatoare topică bună, dar cele ll- au puţină sau deloc. 11/J-hidroxisteroid dehidrogenaza din piele oxidează un 11/3-hidroxil la o 11-cetonă. [u:] Pentru activarea unui glucocorticoid de 1 l-onă pentru acţiune locală, ar fi necesară reducerea la Cl 1. 1-ena prednisolonului şi prednisonului creşte activitatea antiinflamatoare de aproximativ patru ori şi scade oarecum retenţia de sare . Duax şi colegii [2"] au arătat că creşterea în

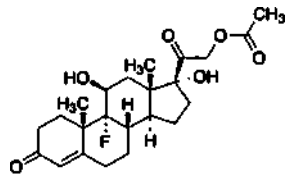
1. **Mineralocorticoizi (retenţie ridicată de sare)**



Aldosteron
(nu este disponibil comercial)

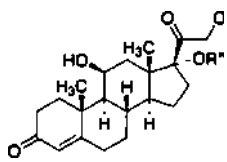


11 - Deoxicorticosteron
(nu este disponibil comercial)

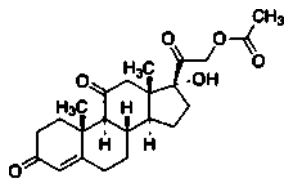


Fludrocortisone Acetate

2. **Glucocorticoizi cu retenţie moderată până la scăzută de sare**

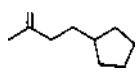


Hidrocortizon (A' = A" = H)
(sau cortizol)



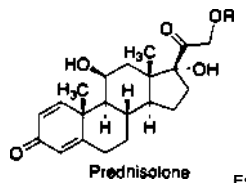
Cortisone Acetate

Esteri disponibili
Acetat de hidrocortizon: A'= COCH3 , A" = H
Buteprat de hidrocortizon: A' = $COCH_2CH_3$
A " = COCH2CH2CH3
Butirat de hidrocortizon: A' = H, A^= COCH;CH;CH 3
Cipionat de hidrocortizon: A' =



A" = H
Valerat de hidrocortizon: A'= H, A" = COCHJCHJCHJCHs

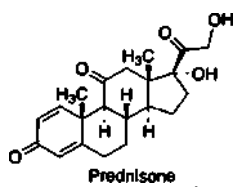
21-Săruri disponibile (A" = H)
Hidrocortizon Fosfat de sodiu: A' = POa [2] 'INa'fe
Hidrocortizon succinat de sodiu:
A' = $COCH_2CH_2CO_2$ - Na-



Prednisolone

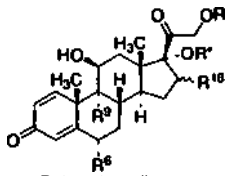
Esteri disponibili
Acetat de prednisolon: A = $COCH_3$
Tebutat de prednisolon: A = $_{COCH2C}(_{CH3})_3$

Săruri disponibile
Fosfat de sodiu de prednisolon: A = POj2 ` (Na'J,
Prednisolon succinat de sodiu:
A = COCHJCHJCOJ' Na'

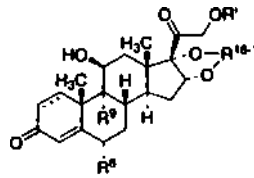


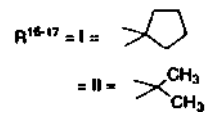
Prednisone

Figura 23-30 ■ Corticosteroizi naturali şi sintetici.

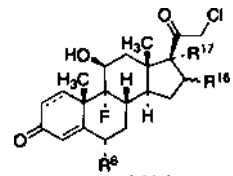


Betametazonă
R6 = H R' = F R'® = —
CH3 R ' = R' = H
Dexametazonă
R6 = H R' = F
R" = • -CH 3 R' = R - = H
Dlacetat de dlorazonă
R6 = R°= F
R'® = —CH3
R' = R' = COCH3
Metilprednisolon
R « = CH3R9 = R 16 = H R' =
R- = H
Prednlcarbat
R« = R 9 = R'® = H R' =

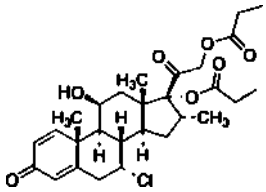




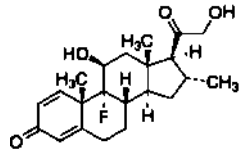
R- = COCHaCHa
Amclnonlde 1-enă R6 = H
R' = F R'®-' 7 = I R' =
COCCH3
Soluția 1-un R® = R 9 =
H R' 6 " 17 = II R* = H
Fluocinolonă Acetonid
1-enă R 6 = R = F R'® - = II
R' = H (fluocinonold

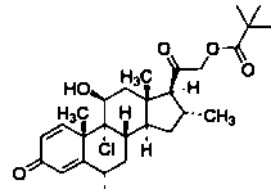


este acetatul C21)
Fluorurare nulă R® = FR
9 = H R'®-' 7 = II R' = H
Clobetasol propionat 1-
enă R®=H
R'®= —CH3
R' 7 = OCOCHaCHs
Propionat de
halobetasol 1-enă R® =
F
R'6 = -CH3
R' 7 = OCOCHaCHa
Halcinonide R® = HR 16 -
' 7 = acetonida



Dipropionat de alclometazonă
Desoximetazonă





Clocortolone Pivalate

Figura 23-30 ■ *Continuare.*

activitatea se poate datora unei modificări a formei inelului A. În mod specific. analogii mai activi decât hidrocortizonul par să aibă inelul A îndoit sub moleculă într-o măsură mult mai mare decât hidrocortizonul.

11/3-OH al hidrocortizonului este de o importanță majoră în legarea de receptori. Cortizonul este redus in vivo pentru a produce hidrocortizon ca agent activ. Activitatea crescută a derivaților 9a-halo se poate datora efectului inductiv de atragere de electroni asupra 11/3-OH. făcându-l mai acid şi. prin urmare, mai capabil să formeze legături de hidrogen cu receptorul

tor. Un substituent 9a-halo reduce, de asemenea, oxidarea 11/1 OH la 11-ona inactivă.

GLUCOCORTICOIZI CU RETENȚIE DE SARE FOARTE MICĂ SAU DELICIARĂ

Cortizonul și hidrocortizonul, și chiar prednison art prednisolon, au prea multă activitate de reținere a sării în doze de fc necesare pentru anumite scopuri terapeutice. De-a lungul a |u< mai multe decenii, un număr de substituenți au fost

TABLE 23-8 Approximate Relative Activities of Corticosteroids'

	Anti-inflammatory Activity	Topical Activity	Salt-Retaining Activity	Equivalent Dose (mg)
Mincniloconicoidi				
Aldosterone	0.2	0.2	800	
Deoxycorticosterone	0	0	40	
Fludrocortisone	10	5-40	800	2
Glucocorticoids				
Hydrocortisone	1	1	1	20
Cortisone	0.8	0	0.8	25
Prednisolone	4	4	0.6	5
Prednisone	3.5	0	0.6	5
Meihylpredniwlonc	5	5	0	4
Triamcinolone acetonide	5	5-100	0	4
Triamcinolone		1-5		
Huocinolone acetonide		Over 40		
Hurandrcnotidc		Over 20		
Huocinolone		Over 40		
Huocinonide		40-100		
Betamethasone	35	5-100	0	0.6
Dexamethasone	30	10-35	0	0.75

' The Jam in ihix (able orc only approximate. Blunk* indicate that eomparalive data are nor available to the author or that the product has only one use te g . Inpnjlt Data were ulan from several source*, and liters is an tnbetem n*k in comparing such itala The ruble should, however, serve as a guide 1« relative alisilles

care scad foarte mult retenția de sare. Acestea includ 16a-hidroxi; 16a,17a-kclal: 6a-metil; şi 16a- şi 16)3-metil. S-a descoperit că alți substituenți cresc atât activitățile glucocorticoidelor, cât și cele mineralocorticoide: l-cne, 9o-Huoro, 9a-cloro. şi 21-hidroxi.

Ca rezultat al marelui beneficiu economic de a avea pe piață un produs antiinflamator puternic, producătorii de produse farmaceutice au realizat numeroase combinații ale acestor diferiți substituenți. În aproape toate cazurile, un 16-mctil sau un 16-hidroxi modificat (pentru a elimina retenția de sare) a fost combinat cu un alt substituent pentru a crește activitatea glucocorticoidă sau antiinflamatoare. Numărul de permutări și combinații a dus la o gamă redundantă de analogi cu retenție de sare foarte scăzută și activitate antiinflamatoare ridicată.

Un obiectiv principal al acestor medicamente foarte antiinflamatoare a fost creșterea potenței topice. După cum se arată în Tabelul 23 8. unele sunt de până la 100 de ori mai active topic decât hidrocortizonul. Potența relativă este după cum urmează:

Potenta foarte mare
- Unguent dipropional de betametazonă crescută. 0,05%
- propionat de clobetasol. 0,05%
- Diflontsonc unguent diacemtc, 0,05%

Potenta mare
- Amcinonidă. 0,1 %
- Unguent dipropionat de betametazonă, 0,05%
- Desoxinetazonă. 0,25%
- Cremă cu diacetat de diflontsonă. 0,05%
- Fluocinonidă. 0,05%
- Halcinonidă. 0,1%
- Propionat de halobctasol. 0,05%.
- Triamcinolon acetonid. 0,5%

Potenta medie
- Valerat de betametazonă. 0,1%
- Pivalat de cloconolonă. 0,1%
- Desoximelazona. 0,05%
- Ruocinolon acetonid. 0,025% propionat de fluticazonă.
- Butirat de hidrocortizon 0,005%. Valerat de hidrocortizon 0,1%. 0,2% furoat de mometazonă. 0,1 % Prednicarbat. 0,1 %
- Triamcinolon acetonid. 0,1 %-

Potenta scazuta
- Dipropionat de alclometazonă. 0,05% Desonid. 0,05%.
- Huocinolon acetonid. 0,01%
- Cremă de triamcinolon acetonid. 0,1%

Cea mai mică potență
- Hidrocortizon. 1,0%
- Hidrocortizon. 2,5%

Deși, așa cum se arată în Tabelul 23-8. cortizonul și prednisonul nu sunt activi local, majoritatea celorlalți glucocorticoizi sunt activi. Unii compuși, cum ar fi clobetasolul și dipropionatul de betametasonă. au activitate izbitoare la nivel local. Absorbția cutanată este favorizată de solubilitatea crescută în lipide a medicamentului.

Absorbția glucocorticoizilor topici poate fi, de asemenea, afectată în mare măsură de gradul de afectare a pielii, de concentrația glucocorticoidului, a cremei sau a unguentului de bază utilizată și de factori similari. Prin urmare, nu trebuie să presupunem, dintr-un studiu din Tabelul 23-8, că, de exemplu, o cremă de prednisolon 0,25% este în mod necesar exact echivalentă ca potență antiinflamatoare cu 1% hidrocortizon. Cu toate acestea, tabelul poate servi drept ghid preliminar. În plus, anumiți pacienți pot părea că răspund mai bine la un antiinflamator topic

glucocorticoid decât la altul, indiferent de potențele relative prezentate în Tabelul 23-8.

RISC DE ABSORBȚIE SISTEMICĂ

Corticosteroizii topici nu provoacă de obicei efecte semnificative de absorbție atunci când sunt utilizați pe zone mici de piele intactă. Atunci când acești compuși sunt utilizați pe zone mari ale corpului, poate apărea însă absorbția sistemică, mai ales dacă pielea este deteriorată sau dacă se folosesc pansamente ocluzive. Până la 20 până la 40% din hidrocortizonul administrat rectal poate fi, de asemenea, absorbit .

Tlierapeiitk Utilizări ale hormonilor cortexului suprarenal

Steroizii corticosuprarenaliali sunt utilizați în principal pentru efectele lor glucocorticoide, inclusiv imunosupresie, activitate antiinflamatoare și activitate antialergică. Mineralocorticoizii sunt utilizați numai pentru tratamentul bolii Addison. Boala Addison este cauzată de insuficiența corticosuprarenală cronică și poate fi cauzată fie de insuficiență suprarenală, fie de insuficiență hipofizară anterioară. Glucocorticoizii sunt utilizați și în tratamentul hiperplaziei suprarenale congenitale.

Simptomele bolii Addison ilustrează marea importanță a steroizilor corticosuprarenali în organism și. mai ales, importanța aldosteronului. Aceste simptome includ pierderea crescută de sodiu din corp, pierderea scăzută de potasiu, hipoglicemie, scădere în greutate, hipotensiune arterială, slăbiciune . sensibilitate crescută la insulină și scăderea lipolizei.

Hidrocortizonul este, de asemenea, utilizat în timpul recuperării postoperatorii după o intervenție chirurgicală pentru sindromul Cushing - secreție suprarenală excesivă de glucocorticoizi. Sindromul Cushing poate fi cauzat de hiperplazia suprarenală bilaterală sau tumorile suprarenale și este tratat prin îndepărtarea chirurgicală a tumorilor sau rezecția glandei suprarenale hiperplazice.

Utilizarea glucocorticoizilor în timpul recuperării după intervenția chirurgicală pentru sindromul Cushing ilustrează cel mai important principiu al terapiei cu glucocorticoizi: retragerea bruscă a glucocorticoizilor poate duce la insuficiență suprarenală, prezentând - simptome clinice similare cu cele ale bolii Addison. Din acest motiv, pacienților care au urmat tratament de lungă durată cu glucocorticoizi trebuie să li se reducă treptat doza. În plus, tratamentul prelungit cu glucocorticoizi poate provoca supresia suprarenalei, mai ales în perioadele de stres. Simptomele sunt similare cu cele ale sindromului Cushing, cum ar fi rotunjirea feței, hipertensiunea arterială, edemul, hipokaliemia, subțierea pielii, osteoporoza, diabetul și chiar cataractele subcapsulare .

Glucocorticoizii sunt utilizați în tratamentul bolilor vasculare de colagen, inclusiv artrita reumatoidă și lupusul eritematos diseminat. Deși, de obicei, există o remisie rapidă a înroșirii, umflăturilor și sensibilității de către glucocorticoizii în artrita reumatoidă, utilizarea continuă pe termen lung poate duce la forme sistemice grave de boală de colagen. Ca urmare, glucocorticoizii trebuie utilizați rar în artrita reumatoidă.

Glucocorticoizii sunt utilizați pe scară largă local, oral și parenteral pentru a trata afecțiunile inflamatorii. De asemenea, de obicei ameliorează simptomele neplăcute ale multor afecțiuni alergice - febra fânului, dermatita exfoliativă, eczema generalizată și altele. Glucocorticoizii sunt de asemenea

utilizat pentru a trata simptomele astmatice care nu răspund la - bronhodilatatorii. Sunt utile în special în formulările inhalabile (vezi secțiunea de mai jos). Acțiunile limfocitocnice ale glucocorticoizilor îi fac deosebit de utile pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice în combinație cu alte medicamente antincoplazice.

Steroizii corticosuprarenaliali sunt contraindicați sau trebuie utilizați cu mare precauție la pacienții care au: *la)* ulcer peptic (la care steroizii pot provoca hemoragie), *(b)* boli de inimă, *(c)* infecții (glucocorticoizii suprimă procesele normale de combatere a infecțiilor din organism), *(d)* psihoze (deoarece pot apărea tulburări de comportament în timpul tratamentului cu *glucocorticoizi)* . crește producția de gluwt, deci poate fi necesară mai multă insulină), *(f)* glaucom *(g)* osteoporoză *sau lit)* herpes simplex care implică corneea Atunci când sunt administrați local, glucocorticoizii prezintă probleme terapeutice relativ rare, dar acțiunea lor antiinflamatoare poate masca simptomele infecției. Om; medicii preferă să nu administreze un steroid antiinflamator local decât după ce o infecție este controlată cu antibiotice topice . Activitatea imunosupresoare a glucocorticoizilor topici poate împiedica, de asemenea, procesele naturale să vindece infecția. De fapt, steroizii topici pot provoca dermato se la unii pacienți.

În cele din urmă, după cum sa discutat mai sus cu contraceptivele orale, hormonii steroizi nu trebuie utilizați în timpul sarcinii. Este absolut necesar să se utilizeze glucocorticoizi local în timpul sarcinii, acestea trebuie limitate la zone mici <4 piele intactă și utilizate pentru o perioadă limitată de timp.

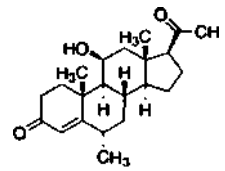
Produse mineralocorticoizi și glucocorticoizi

Corticosteroizii utilizați în produsele comerciale sunt tăiați în figurile 23-30. 23-31. și 23-32. Structurile ilustrează modificările uzuale (sec Fig. 23-6) efectuate pentru a modifica solubilitatea produselor și. prin urmare, utilizările lor terapeutice. În special. 21-hidroxilul poate fi transformat într-un ester pentru a-l face mai puțin solubil în apă pentru a modifica absorbția sau într-o sare de ester fosfat sau sare de ester hcmisuccinatc pentru a-l face mai ware; solubil și adecvat pentru utilizare intravenoasă. Produsul reflectă, de asemenea, modificările relației structură-activitate discutate mai sus pentru a crește activitatea sau potența antiinflamatoare sau pentru a reduce retenția de sare.

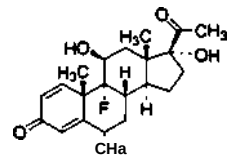
Din nou, pacienților care au urmat terapie de lungă durată cu glucocorti coid trebuie să li se reducă treptat doza. Această „regulă critică" și indicațiile sunt discutate mai sus la titlu. Utilizări terapeutice ale hormonilor cortexului suprarenal Programele de dozare și reducerea treptată a dozelor pot fi destul de complexe și specifice pentru fiecare indicație.

Mulți dintre glucocorticoizi sunt disponibili în forme de dozare topică, inclusiv creme, unguente, aerosoli, loțiuni* și soluții. De obicei, se aplică de 3 până la 4 ori pe zi pe zonele bine curățate ale pielii afectate. Unguentele sunt de obicei prescrise pentru uscat. dennatoze solzoase. Loțiunile sunt potrivite pentru dermatozele plângătoare. Cremele sunt de uz general formant alte dermatoze. Când se aplică pe zone foarte mari de piele sau pe zonele deteriorate ale pielii, poate apărea o absorbție sistemică semnificativă. Utilizarea unui pansament ocluziv poate crește, de asemenea, foarte mult absorbția sistemică.

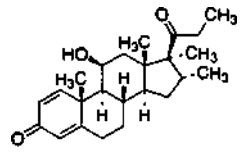
Glucocorticoizii care sunt utilizați în principal pentru inflamarea ochiului sunt prezentați în Figura 23-31. Acești compuși- diferă structural de alți glucocorticoizi, prin aceea că 21-



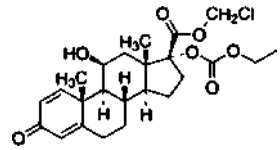
Medrysone



Fluorometholone



Rimexolone



Loteprednol Etabonate

Figure 23-31 ■ Ophthalmic glucocorticoids.

hidroxil lipsește din medrysonă. fluorometoion și rimexolonc. în timp ce etabonatul de loteprednol are un ester modificat alC17 care duce la o degradare rapidă la absorbția sistemică .

MINERALOCORTICOIZI

Acetat de fludrocortizon, USP. Fludrocortizon ace tate. 2l-acetiloxi-9-fluor-l/3.17-dihidroxipregn-4-enă-320-dionc. 9a -fluorohydrocortisonc (Florinef Acetate), este utilizat numai pentru tratamentul bolii Addison și pentru inhibarea secrețiilor endogene ale corticosuprarenalei. După cum se arată în Tabelul 23-8. are de până la aproximativ 800 de ori activitatea alocorticoidă mineră a hidrocortizonului și de aproximativ 11 ori activitatea glucocorticoidă. Activitatea sa puternică a stimulat sinteza și studiul multor steroizi fluorurati prezentati în Figura 23-30. Deși marea sa activitate de reținere a sării limitează utilizarea sa la boala Addison, are o activitate glucocorticoid suficientă încât, în unele cazuri de boală, nu este necesar să se prescrie glucocorticoizi suplimentari.

GLUCOCORTICOIZI CU RETENȚIE DE SARE MODERATĂ SĂCĂSĂ

Hidrocortizon, USP. Hidrocortizon. 11/3,17,21-tri-hidroxipregn-4-cnc-3,20-dionc. este principalul glucocorticoid natural la om. În ciuda numărului mare de glucocorticoizi sintetici, hidrocortizonul, esterii săi și sărurile sale rămân un suport al terapiei moderne cu steroizi corticosuprarenali și standardul pentru compararea tuturor celorlalți glucocorticoizi și mineralocorticoizi (sect. Tabic 23-8). Se foloseste pentru toate indicatiile mentionate mai sus. Esterii și sărurile sale ilustrează principiile modificării chimice pentru modificarea utilizării farmacocinetice prezentate în Figura 23-6. Sărurile și esterii disponibili comercial (vezi Fig. 23-30) includ

Acetat de hidrocortizon. USP (21-acetat)
Hidrocortizon butcpratc. USP (17-butirat. 21-propionat)
Hidrocortizon butirat, USP (17-butiraic) Hidrocortizon cipionat, USP (21-cipionat)
Hidrocortizon fosfat de sodiu. USP (21-fosfat de sodiu) Hidrocortizon succinat de sodiu. USP (succinat de sodiu 21) Valerat de hidrocortizon, USP (valerat de 17)

rezumate în tabelele 23-7 și 23-8. Terapeutică extraordinară și. prin urmare, importanța comercială a acestor medicamente a stimulat proliferarea de noi compuși și a produselor lor. Mulți compuși sunt, de asemenea, disponibili ca săruri sau esteri pentru a oferi gama completă de flexibilitate terapeutică ilustrată în Figura 23-30. Când sunt disponibile informații suplimentare pertinente , acestea sunt prezentate mai jos. Denumirea sistemică pentru

Acetat de cortizon, USP. Acetat de cortizon. 21-(acc-tiloxi)-17-hidroxipregn-4-enă-3.11.20-trionc. este 21-acetatc al cortizonului natural, cu activitate antiinflamatoare sistemică bună și activitate de reținere a sării scăzută până la moderată după conversia sa in vivo în acetat de hidrocortizon. Această conversie este mediată de 11/3-hidroxisteroid dehidrogenază. Este utilizat pentru întregul spectru de utilizări discutate mai sus la titlu. Utilizări terapeutice ale hormonilor cortexului renal - boli de colagen. boala lui Addison . șoc sever, afecțiuni alergice, leucemie limfaxritică cronică și multe alte indicații. Acetatul de cortizon este relativ ineficient local, în principal pentru că trebuie redus in vivo la hidrocortizon. Timpul său de înjumătățire plasmatică este de numai aproximativ 30 de minute, în comparație cu 90 de minute până la 3 ore pentru hidrocortizon.

Prednisolon, USP. Prednisolon, J'-hidrocortizon. I l/3.l7.21-trihidroxipregna-l.4-dicne-3.20-dionc. are mai puțină activitate de retenție a sării decât hidrocortizonul (vezi Tabelul 23-8), dar unii pacienți au prezentat mai frecvent complicații, cum ar fi iritația gastrică și ulcerul peptic. Din cauza activității mineralocorticoide scăzute, nu poate fi utilizat singur pentru insuficiența suprarenală. Prednisolonul este disponibil într-o varietate de săruri și esteri pentru a maximiza utilitatea sa terapeutică (vezi Fig. 23-30):

Acetat de prednisolon. USP (21-acetat)
Prednisolon fosfat de sodiu. USP (21-fosfat de sodiu) Prednisolon succinat de sodiu. USP (21-succinat de sodiu) Tebutat de prednisolon, USP (21-tebutat)

Prednison, USP. Prednison. J'-cortisonc. 17,21-dihidroxiprcgna-1,4-dicnc-3,l 1,20-trionc. are activitate sistemică foarte asemănătoare cu cea a prednisolonului și, din cauza activității sale de reținere mai scăzută a sării, este adesea preferat față de cortizon sau hidrocortizon. Prednisonul trebuie redus in vivo la prednisolon pentru a furniza glucocorticoidul activ.

GLUCOCORTICOIZI CU RETENȚIE DE SARE FOARTE MICĂ SAU NU

Cele mai multe dintre diferențele cheie dintre numeroșii glucocorti coizi cu retenție minimă de sare (sec Fig. 23-30) au fost

fiecare medicament este furnizată după denumirea comună.

Dipropionat de aldometazonă, USP. Dipropionat de alclometasonc. 7a-clor-1 i)5#-hidroxi-16ar-metil1-17,21-bis(1-oxopropoxi)-pregna-1,4-dicne-3,20-dionc (Aclovat). este unul dintre puținii glucocorticoizi utilizați comercial care poartă un substituent halogen în poziția 7a.

Amdnonide, USP. Amcinonidă. 21-(acetiloxi)-16a. 17-|ciclopcntilidcncbis(oxi)l-9-fluor-1 l/3-hidroxipregna-1,4-dienc-3,20-dionă (Cyclocort).

Dipropionat de bedometazonă, USP. Beclomctha- dipropionat, 9-clor-l l)3-hidroxi-16/3-metil- I7.21-bis(l-oxopropoxi)-pregna-l,4-dienc-3.20-dionă (Be - conase. Vattcenase. Vanceril. QVAR). este utilizat în spray-uri nazale și formulări de aerosoli pentru a trata rinita alergică și astmul (vezi secțiunea de mai jos).

Betametazonă, USP. Betametazonă. 9-fluor-l 1/3. 17,21-trihidroxi-16/3-mctilpregna-1,4-dicnc-3,2()-dionă. este disponibil ca o varietate de derivați esteri.

valerat de betametazonă. USP (17-valcrate)
Acetat de betametazonă. USP (21-acetatc)
Betametazonă fosfat de sodiu. USP (21-fosfat de sodiu)
dipropionat de betametazonă. USP (17-propionatc, 21-pro pionat)

Budesonid, USP. Budcsonide. l6a.l7-[butilidenbis(oxi)|-ll/3,21-dihidroxipregna-l.4-dienă-3,20-dionc (Enlocort). în capsule orale este utilizat pentru tratarea bolii Crohn. Afinitatea pentru GR este de aproximativ 200 de ori mai mare decât cea a hidrocortizonului și de 15 ori mai mare decât cea a nizolonului pred. Budesonida este un amestec de epimeri, forma *22R* având o afinitate de două ori mai mare pentru GR a epimerului *S.* Acest glucocorticoid este metabolizat de CYP 3A4, iar nivelurile sale pot fi crescute în prezența inhibitorilor puternici ai CYP 3A4. Budesonida este, de asemenea, utilizată într-o formulare inhalabilă pentru tratamentul astmului (vezi mai jos).

Propionat de clobetasol, USP. propionat de clobetasol. 21-clor-9-fluor-1/3-hidroxi-16/3-metil-17-(1-oxopropoxil-pregna-1,4-dienă-.3,20-dionă (Temovate).

Pivalat de clocortolon, USP. Pivalat de clocortolon. 9-clor-21 -(2,2-dimctil-1 -oxopropoxi)-6a-fluor-l l/3-hidroxi -16a-melhy Ipregna-1,4-dine-3,20-diona (Cloderm), împreună cu dezoximetazona, îi lipsește Cl7a oxigen care este prezent în alte glucocoride funcționale, dar totuși bune activitatea glucocorticoidă.

Desonide, USP. Desonidc. 11/3,21-dihidroxi-16a. 17- |(l-lnelilelhiliden)bis(oxi)|prcgna-1,4-dienă-3,20-dionă (DesOwen. Tridcsiol).

Desoximetazonă, USP. Desoximetazonă. 9-fluor-ll/?. 21-dihidroxi-16a-mctylprcgna-1,4-dicnc-3,20-dionă. ca și pivalatul de clocortolon, îi lipsește o grupare hidroxil Cl7a în structura sa.

Dexametazonă, USP. Dexametazonă. 9-fluor-1 1/1 17,21-trihidroxi-16a-metilpregna-1,4-dienă-3,20-dionă. este izomerul 16a al betametazonei.

Acetat de dexametazonă. USP (21-acetat)
Dexametazonă fosfat de sodiu. USP (21-fosfat de sodiu)

Diacetat de diflorazonă, USP. Diacetat de diflorazonă. 17, 2l-bis(acetiloxi)-6a,9-difluor-l/3-hidroxi-l6a-metil-pregna-1,4-dienc-3,20-dionc.

Funisolide, USP. Flunisolidc. 6a-fluor-l l/3,2l-dihidroxi- 16a. !7-[(l-metiletiliden)bis(oxi)|pregna-1,4-dienă-3,20-dionă. (Consultați secțiunea următoare pentru utilizarea flunisolidc în tratamentul astmului.)

Fluodnolon acetonid, USP. Fluocinolonc acetonidă . 6a.9-difiuoro-l l *p.2* 1 -dihidroxi- 16a. 17-[(l-metil-ctiliden)bis(oxi)|pregna-l.4-dienă-3,20-dionc. de asemenea, kntm ca acetonidă de 6a-fluorotriamcinolonă, este derivatul 21-acetat al acetonidei de Huocinolonă și este de aproximativ 5 ori mai puternic decât acetonida de Huocinolonă în cel puțin un test de activitate locală.

Fluorometolonă, USP. Fluoromctolonă. 9-fluor- 11 *p.* 17-dihidroxi-6a-mctylpregn-4-cne-3,20-dionă (Fluor- Op. FML). nu are grupa hidroxil C2l tipică a glucocorticoizilor și este utilizat exclusiv în produsele oftalmice. 17-acetatc al fluorometoionului este, de asemenea, utilizat ca suspensie oftalmologică (Flarex).

Flurandrenolid, USP. Flurandrenolidc. 6a-fluoni 11/3,21-dihidroxi-16 a.l7-[(l-nicthylelhylidenclbislotyi|- pregn-4-ene-3,20-diona, deși este disponibil ca produs pe bandă , se poate lipi și îndepărta pielea deteriorată, așa că ar trebui evitată cu dermatoze veziculoase sau cu plâns.

Propionat de fluticazonă, USP. propionat de fluticazonă. S-(fluoromctil) 6a.9-difluor-1 l/3-hidroxi-16a-metil-3-oxo-17a-(1-oxopropoxi)androsta-1,4-dienă-17-carbolht-oatc (Cutivatc). este de 3 până la 5 ori mai puternic decât dexametasona în testele de legare la receptor. (A se vedea, de asemenea, următoarea secțiune despre corticosteroizii inhalatori.)

Haldnonide. Halcinonidă. 21-clor-9-tluoro-11/3-hidroxi-16a.!7-[(l-metiletilidcnc)bis(oxi)|pregn-4-eiie 3,20-diona, a fost primul cloroglucocorticoid comercializat Ca și mulți dintre ceilalți glucocorticoizi puternici, este utilizat numai local.

Propionat de halobetasol, USP. Halobetasol propion ate. 21-clor-6a.9-difluor-l/3-hidroxi-l6/3-metil-17 (1-oxopropoxi)prcgna-1,4-dienă-3,20-dionă.

Etabonat de loteprednol, USP. **Etabonat de loteprednol. clorometil l7a-((etoxicarbonil)oxi)-ll/3-hidroxi-3-oxoandrosta-l.4-dienă-l7-cnrboxilat (Alrex. Lotemax), are un carboxilat modificat la poziția Cl7 mai degrabă decât funcționalitatea tipică cetonă. Această modificare menține afinitatea pentru receptorul de glucocorticoizi, dar permite o metabolizare ușoară a metaboliților inactivi. Acest lucru limitează acțiunea sistemică a medicamentului. Etabonatul de loteprednol este utilizat ca suspensie oftalmică care are acțiunea sistemică mult redusă datorită metabolizării rapide în carboxilatul inactiv (Fig. 23-3l).**

Medrysone, USP. **Medrysone, 1l)3-hidroxi-6a-mcth-ilpregn-4-cne-3,20-dionă, este unică printre corticosteizi . prin aceea că îi lipsește sistemul obișnuit l7a,2l-diol al celorlalți (Fig. 23-31). În prezent, este utilizat numai pentru tratamentul inflamației ochilor.**

Metilprednisolon, USP. **Metilprednisolon. 1l/3. l7.2l-trihidroxi-6a-metil-l.4-pregnadiena-3.20-diona, este disponibilă nemodificată sau sub formă de derivați esteri.**

Acetat de metilprednisolon. USP
Metilprednisolon succinat de sodiu. USP

Furoat de mometazonă, USP. **Furoat de mometazonă. 9,21 -diclor-17a-| (2-furanilcarbonil)oxi |-11)3-hidroxi-l6a-nietilpregna-l.4-dicne-3,20-dionă (Elocon). este un glucocorticoid de mare eficacitate disponibil sub formă de cremă, loțiune sau unguent pentru uz local. În plus, furoatul de mometazonă monohidrat este formulat într-un spray nazal pentru tratarea rinitei alergice (vezi secțiunea următoare).**

Prednicarbat, USP. **Prednicarbat. 17-((ctoxicarbonil)oxi|-ll)3-hidroxi-21-(l-oxopropoxi)pregna-l,4-dienă-3,20-dionc. este un derivat de prednisolon cu un ester de propionă C21 și o grupare carbonat de etil Cl7. Este disponibil pentru utilizare numai în aO. l% cremă topică. Prednicarbatul este un -glucocorticoid cu potență medie.**

Rimexolonă, USP. **Rimexolonă. l l)3-hidroxi-16«.l7a- dimctyl-17-(l -oxopropil)androsla-1,4-dicnc-3-onc, ca medryson și fluoromelholonc. nu are gruparea hidroxil C2l. În plus, rimexolona are o grupare metil suplimentară în poziția 17a, un loc în care se găsește în mod obișnuit gruparea hidroxil:i. Rimexolona este disponibilă ca suspensie pentru uz oftalmic (Fig. 23-31).**

Triamcinolon, USP. **Triamcinolonă. 9-fluor-1 l/3,16a. l7.2l-tctrahidroxipregna-l.4-dienc-3.20-dionc.**

Triamcinolon acetonid. USP: Trianicinolonc-l6a,l7-acelonidc
Triamcinolon hcxacetonid. USP: Triamcinolon acetonid 21 - |3-(3,3-dimctil)butirat|
Triamcinolon diactatc. USP: 16,21-Diac-etale

Acetonida de triamcinolonă este cu aproximativ 8 lime mai puternică decât prednisonul în modelele de inflamație la animale. Acetonida de triamcinolonă aplicată top este un agent antiinflamator puternic (secțiunea Tabelul 23-8). despre IO tei mai mult

decât triamcinolonă. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 90 de minute, deși timpul de înjumătățire plasmatică și timpul de înjumătățire plasmatică pentru glucocorticoizi nu se corelează bine. Hexacetonidc este transformat lent în acetonidă in vivo și este administrat numai prin injecție intraarticulară. Numai triamcinolona și diaclalc sunt administrate oral. Acetonida şi diactatc pot fi administrate prin injecție intraarticulară sau intrasinovială; în plus. acetonida poate fi administrată intrabursală sau. uneori , injectare intramusculară sau subcutanată. O singură doză tramusculară de diacelat sau acetonid poate dura până la 3 sau 4 săptămâni. Nivelurile plasmatice cu doze intramusculare de acetonidă sunt semnificativ mai mari decât cu triamcino lone în sine. Acetonida este, de asemenea, utilizată pentru tratarea astmului bronșic și a rinitei alergice (vezi secțiunea următoare).

CORTICOSEROIZI INHALATI PENTRU ASTM ȘI RINITA ALERGICĂ

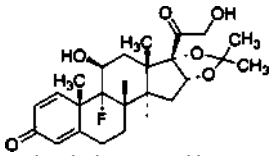
Programul național de educație și prevenire a astmului bronșic a oferit recomandări recente privind tratamentul astmului bronșic, inclusiv o recomandare puternică pentru utilizarea de primă linie a corticosteroizilor inhalatori pentru astmul persistent sever și moderat la toate grupele de vârstă. Corticosteroizii utilizați în prezent în formulările inhalabile sunt toți corticosteroizi topici relativ puternici, care au avantajul dezactivării/inactivării rapide pentru porțiunea de doză care este înghițită. Dezvoltarea glucocorticoizilor care sunt inactivați eficient mclabolic atunci când sunt înghițiți a redus foarte mult efectele secundare sistemice asociate cu utilizarea steroizilor în tratamentul astmului. Corticosteroizii mai vechi care sunt utilizați pe cale orală (de exemplu, metilprednisolon, prednisolon și prednison) au efecte secundare sistemice mult mai mari și utilizarea lor ar trebui limitată, dacă este posibil. Deși efectele secundare sistemice sunt reduse, ele nu sunt complet eliminate. Efectele secundare pot varia în funcție de steroidul utilizat și de frecvența administrării.

Cei cinci glucocorticoizi care sunt aprobați în prezent pentru utilizare în Statele Unite pentru astm bronșic sub formă de formulări inhalabile sunt dipropionatul de beclometasonic, budesonidc. fiunisolidc. propionat de fluticazonă și acetonidă de triamcinolonă (fig. 23-32). Furoatul de mometazonă va fi probabil adăugat în curând pentru o indicație de astm. Ciclesonida este cel mai nou glucocorticoid urmărit pentru utilizare în tratamentul astmului. Ciclesonida se află în studii clinice de fază III și poate fi disponibilă în Statele Unite în câțiva ani. Studiile clinice sugerează că poate avea o tolerabilitate mai bună decât unii dintre steroizii inhalatori disponibili în prezent.

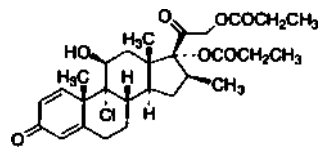
Următorii agenți sunt, de asemenea, disponibili în inhalatoarele nazale pentru tratamentul rinitei alergice. Detalii sunt furnizate mai jos pentru modul de inactivare metabolică implicat pentru fiecare dintre aceste produse. Deși toți acești agenți au efecte sistemice mult mai mici decât steroizii orali, unele efecte sistemice, măsurate prin suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA), au fost observate pentru aceste produse.

GLUCOCORTICOIZI PENTRU ASTM ȘI RINITA ALERGICĂ

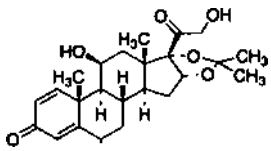
Dipropionat de beclometazonă. **Beclomethasonc dipropionatc (Beclovenl. Beconase. Vanccril. Vanccnasc) (BDP) este transformat rapid în plămâni în beclometazonă**



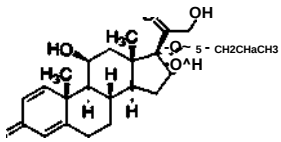
Triamcinolone Acetonide
(Azmacort, Nasacort)

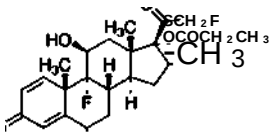


Dipropionat de beclometazonă
(Beclovent, Beconase, Vancedi, Vancenase)



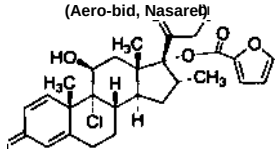
Flunisolide
(Aero-bid, Nasarel)



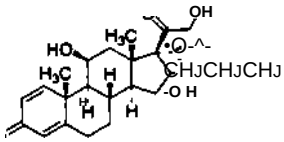


F

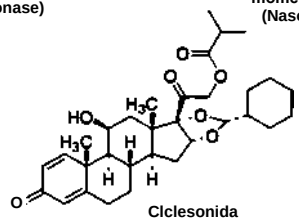
Propionat
de fluticazonă (Flovent,
Flonase)



Furoat de
mometazonă
(Nasonex)



Budesonida este o combinație a celor doi izomeri (izomerul S poate varia de la 40 la 51%)
(Pulmicort, Rhinocort)



Clclesonida

Figura 23-32 ■ Glucocorticoizi utilizați pentru a trata astmul și rinita alergică (unii sunt utilizați și local)

17-monopropionat (17-BMP), metabolitul care asigură cea mai mare parte a activității antiinflamatorii. Monopropionatul are, de asemenea, afinitate mai mare pentru GR decât dipropionatul sau beclometazona. Porțiunea de BDP care este înghițită este rapid hidrolizată la 17-BMP. 21-BMP (care apare printr-o reacție de transesterificare din 17-BMP) și beclometazona însăși. [149] Beclometazona are o activitate glucocorticoidă mult mai mică decât monopropionatul . [144]

Budesonida. Budesonida (Pulmicort Turbuhaler, Rhi nocort) este metabolizată pe scară largă în ficat, cu 85 până la 95% din medicamentul absorbit oral metabolizat prin efectul de primă trecere . Metaboliții majori sunt 6/3-hidroxibudesonida și I6or-hidroxiprednisolonul, ambii cu mai puțin de 1 % din activitatea compusului de bază. Metabolismul implică enzima CYP 3A4, astfel încât administrarea concomitentă a budesonidei cu un inhibitor cunoscut al CYP 3A4 trebuie monitorizată cu atenție.

Flunisolide. Porțiunea dintr-o doză de flunisolide (AeroBid, Na sarel) care este înghițită este transformată rapid în metabolitul *60-* hidroxi după metabolismul de primă trecere în ficat. Metabolitul 6/3-hidroxi este aproximativ la fel de activ ca și hidrocortizonul în sine, dar cantitatea mică produsă are de obicei efecte sistemice limitate. Conjugații solubili în apă sunt inactivi.

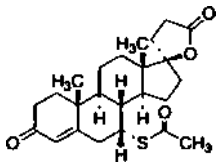
Propionat de fluticazonă. Principalul metabolit al propionatului de fluti casone (Flovent, Flonase) găsit în circulație în

om este derivatul 17/3-carboxilat. După cum era de așteptat, un carboxilat încărcat în locul funcționalității normale acetolului la CI7 reduce mult afinitatea pentru receptorul glucocorticoid (de 2.000 de ori mai puțin decât cel părinte), iar acest metabolit este în esență inactiv. Metabolitul se formează prin sistemul CYF 3A4, așa că trebuie avut grijă dacă propionatul de fluticazonă este administrat concomitent cu un inhibitor CYP 3A4, cum ar fi ketoco nazol sau ritonavir. Sindromul Cushing indus clinic a fost observat la administrarea concomitentă cu ritonavirul de propionat de fluticazonă inhalat. [149]

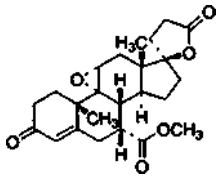
Fluticazona este, de asemenea, disponibilă într-o formulare inhalabilă în combinație cu /^-agonist salmeterol cu acțiune prelungită (Advair Diskus).

Furoat de mometazonă. Furoatul de mometazonă (Naso nex) suferă un metabolism extins la mai multe metabo lite. Nu sunt detectabili metaboliți majori în plasma umană după administrare orală, dar metabolitul 6/3-hidroxi este detectabil prin utilizarea microzomilor hepatici umani. Acest metabo lite se formează prin calea CYP 3A4.

Acetonida de triamcinolon. Cei trei metaboliți principali ai acetonidei de triamcinolonă (Azmacort, Nasacort) sunt *60hs-* acetonida de droxitriamcinolonă, acetonida de 21-carboxitriamcinolonă și acetonida de 6/3-hidroxi-21-carboxitriamcinolonă . Toate sunt mult mai puțin active decât compusul de bază. Gruparea 6/3-hidroxil și gruparea 21-carboxi sunt ambele caracteristici structurale care reduc foarte mult acțiunea glucocorticoidului. Solubilitatea crescută în apă a acestor metaboliți facilitează, de asemenea, o excreție mai rapidă.



Spironolactonă (Aldolactonă)



Eplerenonă (Inspra)

Figura 23-33 ■ Antagonişti ai receptorilor de aldosteron.

Antagonişti ai receptorilor de mineralocorticoizi (antagonişti de aldosteron)

Antagonismul receptorului de mineralocorticoizi poate avea efecte profunde asupra sistemului renină-angiotensină, având astfel efecte cardiace semnificative. Din punct de vedere structural, acești compuși au o enonă cu inel A, esențială pentru recunoașterea de către receptor . dar substituentul *la* și spirolactona inelului D furnizează elemente structurale care conduc la antagonism (Fig. 23-33).

Spironolactonă, USP. **Spironolactona. Acidul 7a-(acetiltio)-l7a-hidroxi-3-oxopregn-4-en-3-onă-21-carboxilic/lactonă (Aldactone), este un antagonist al aldosteronului de mare importanță medicală datorită activității sale diuretice. Spirono lactona este discutată în capitolul 18.**

Cpierenone, USP. **Eplerenonă. Acid 9,lla-epoxi-l7a-hidroxi-3-oxopregn-4-en-7a,21-dicarboxilic, ton /-lac . ester metilic (Inspra). este un nou antagonist de aldosteron care a fost aprobat de FDA în 2002 pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.**

Confirmare

Aș dori să mulțumesc lui Debra Peters pentru asistență cu ilustrarea mai multor figuri. De asemenea, aș dori să-mi exprim aprecierea pentru autorii diferitelor articole de recenzie despre steroizi. Fără dăruirea și munca grea a acestor indivizi, asamblarea acestui capitol ar fi fost o sarcină mult mai dificilă.

REFERINȚE

1. **Hardman. JG. şi Limbird. LE (cds.): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis ofTherapeutics. al 10-lea cd. New York. McGraw* Hill. 2001.**
2. **Norman. AW. şi Litwack. G.: Hormoni, al 2-lea cd. San Diego. Presa Academică. 1997.**
3. **Williams, DA şi Lemke. T. L. (cds.): Foye's Principles of Medici* nal Chemistry. a 5-a ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2002.**
4. **Muşchi. GP: Eut. J. Biochim. 186:429-458. 1989.**
5. **Stocco, DM: Annu. Rev. Physiol. 63:193-213. 2001.**
6. **Lin. D.. Sugawara, T.. Strauss. JF. Hl. şi colab.: Science 267: 1828-1831. 1995.**
7. **Aranda. A. şi Pascual. A.: Physiol. Apoc. 81:1269-1304. 2001.**
8. **Cheung. J. şi Smith. D. F.: Mol. Endocrinol. 14:939-946. 2000.**
9. **Pratt. WB. şi Toft. D. O.: Endocr. Apoc. 18:306-360. 1997.**
10. **DeFranco. D. B.: Mol. Endocrinol. 16:1449-1455. 2002.**
11. **Brzozowski. A.M. Ştiucă. AC. Dauter. Z., şi colab.: Nature 389: 753-758. 1997.**
12. **Tanenbaum. DM. Wang. Y.. Williams. S. P.. şi Sigler. P. B.: Proc. Nall. Acad. Sei. U. SA 95:5998-6003. 1998.**
13. **Ştiucă. AC. Brzozowski. A.M. Hubbard. RE. şi colab.: Embo J. 18: 4608-4618. 1998.**
14. **Williams. S. P.. şi Sigler. P. B.: Nature 393:392-396. 1998.**
15. **Sac. JS. Kish. KF. Wang. C.. el al.: Pmc. Natl. Acad. Sei. U. SA 98:4904-4909. 2001.**
16. **Dey. R.. Roychowdhury. P.. şi Mukherjee. C.: Protein Ing. 14: 565-571. 2001.**
17. **Dey. R.. şi Roychowdhury. P.: J. Biomol. Struct. Din. 20:21-29. 2002.**
18. **Ekena. K.. Katzenellenbogcn. JA şi Kaizenellenbogen. BS: J. Biol. Chim. 273:693-699. 1998.**
19. **Duax. WL. et al.: Biochemical Actions of Hormones, vol. 11. New York. Presa Academică. 1984.**
20. **Duax. W. L.. Griffin. JF, Săptămâni. C. M.. şi Wawrzak. Z.: J. Steroid Biochem. 31:481-492. 1988.**
21. **Hanson, 1 R.: Nat. Prod. Rep. 19:381-389. 2002.**
22. **Mosselman. S.. Polman. J. şi Dijkema. R.: FEBS Lett. 392:49-53. 1996.**
23. **Loose-Mitchell. D. S.. şi Sianccl. G. M.: Estrogeni şi progestative. În Hardman. JG. şi Limbird. L. E. (eds.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Foundation of Therapeutics. I Oth ed. New York. McGraw-Hill. 2001. p. 1597-1634.**
24. **Harris. HA. Katzenellenbogen. JA şi Katzenellenbogen. B. S.: Endocrinology 143:4172-4177.2002.**
25. **Harris. H. A.. Părinte. AR. Gonder. D. S.. şi Frail. DE : Steroizi 67:379-384. 2002.**
26. **Arcuri cu drujba. BS. Soare. J.. Harrington, WR, şi colab. Ann. N. Y. Acad. Şase. 949:6-15. 2001.**
27. **Arcuri cu drujba. B. S.. şi Kaizenellenbogen. JA: Science 295: 2380-2381. 2002.**
28. **McDonnell. D. P.. Connor. J. E. Wijayaralnc. A., et al.: Recent Prog. Horm. Res. 57:295-316. 2002.**
29. **McDonnell. D. P.. şi Norris. JD: Science 296:1642-1644. 2002.**
30. **Sanchez. R.. Nguyen. D., Rocha. W.. şi colab.: Bioessays 24:244-254, 2002.**
31. **Gelmann. EP: J. Clin. Oncol. 20:3001-3015. 2002.**
32. **DeRijk. R. H.. Schaaf. M.. si de Kloct. E R.: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 81:103-122. 2002.**
33. **Vagabonii. K. H.. şi Matzuk. M. M.: Endocrinology 143:2823-2835. 2002.**
34. **Thcmmcn. APN.şi Huhtaniemi, IT: Endocr. Apoc. 21:551-583. 2000.**
35. **Ruenitz, P. C.: Hormoni sexuali feminini şi analogi. În Wolff. M. E. (ed.). Burger's Chimie medicinală şi Descoperire a medicamentelor, Sth cd. New York. John Wiley & Sons. vol. 4. 1996. p. 553-587.**
36. **Bogat, RL. Hoth. L. R.. Geoghegan. KF, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sei. U. SA 99:8562-8567. 2002.**
37. **Martin. C. R.: Fiziologie endocrină. New York, Oxford University Press. 1985.**
38. **Schuler. F. S.: Science 103:221. 1946.**
39. **Iordania. VC. Mittal. S.. Gosden. B. şi colab.: Environ. Perspectiva Sănătății. 61:97-110. 1985.**
40. **Adams. NR: J. Anim. Şase. 73:1509-1515. 1995.**

4L Setchel). K. D: J. Am. col. Noapte. 20-.354S-362S. 2001 : discuție 38IS-383S.

42. **The. J.. Tzagarakis-Foster. J.. Scharschmidt. T. C„ ci al.: J. Biol. Chem. 276:17808-17814.**

43. Hihkivi-Clurkc, I... Cabanes, A.. Olivo. S.. cl ul,: J. Sleroid Biochcm. Mol. Biol. 80:163-174. 2002.
44. Shapiro. S.. Kelly. JP. Rusetibeig, L. şi colab.: N. Engl. J. Med. 313; 969-972. 1985. '
45. Mittendorf. R: Teratology 51:435-445. 1995.
46. Palmer. JR. Trapa. L E.. Rao. RS, cl al.. Ain. J. Epidemiol. 154: 316-321. 2001.
47. Titus-Emsioîi, L.. Hatch. EE. Hoover. RN. şi colab.: Br. J. Cancer «4:126-333. 2001.
4«. Schtnidcr. J.. Greenblatt. DJ, vun Moltke. LL, şi colab.: J. Clin. Pharmacol. 37:193-200. 1997.
49. Malkowicz. S. B.: Urology 58:108-113. 2001.
50. Cummings. F. J.. Clin. Thcr. 24 (Supliment C): C3-25, 2002.
51. Carlson. R. W.: Breast Cancer Res. Trata. 75 (Supliment I): S27-32,2002; discuţie S33-35.
52. Ross, D. şi Whitehead. M.: Curr. Opinează. Obstet. Ginecol. 7:63-6". 1995.
53. Grese. T. A., Sluku. JP. Bryant. H. U., el al.: Proc. Natl. Acad. Sei. U. SA 94:14105-14110. 1997.
54. Shang. Y.. şi Brown. M.: Science 295:2465-246«. 2(X)2.
55. Shiuu. AK. Burstad, D.. Loria. P.M. şi colab.: Cell 95:927-937. 199«.
56. Komm. B. S.. şi Lyttle. C R.: Ann. N. Y. Acad. Sei. 949:317-326. 2001. '
57. Buzdar. /\, U.. şi Honobagy, GN: J. Clin. Oncol. I6:34«-353. 199«.
5«. Wardlcy. AM: Int. J. Clin. Practică. 56:305-3 21X1
59. Goldstein. S. R.. Teorie. S.. Ciacuiu. AV. şi Ploufle, L.. Jr.: Hum. Rcprod. Actualizare 6:212-224. 2000.
60. Turner , RT , Evans . G. L.. Sluka. JP. el ul.: Endocrinology 139: 3712-3720. 1998. *
61. Bnieggemeier. R. W.; Am, J. Titer. 8:333-3 2001.
62. Rceanulin. M.. Cavalli. A. şi Valenti. P.: Med. Res. Rev. pr. 22: 282-3 2(X)2
63. Simpson. ER, Clyne. C.. Rubin. C».. cl ul.. Annu. Rev. Physiol. 64: 93-127.2002. *
64. Osuwa. Y.. Higashivanui. I'.. ITtmckowmk, M.. et al.: J. Steroid Bio- chem. 27:7«! -789." 1987.
65. Simpson. ER. şi Dowsctt. M.: Recent Prog. Horm. Res. 57: 317-3 38. 2002.
66. Cocconi. G.: Cancerul de sân Res. Trata. 30:57-80. 1994.
67. Campbell. D. R„ un<l Kurzer, M. S.: J. Steroid Biocheni. Mol. Biol. 46:3" I -38". 1993.
68. Walle. T.. Otake. Y.. Brubaker. J. A- şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 51:143-146. 2001.
69. Grimm. S. W.. şi Dyroff, M. C.: Drug Mclab. Dispos. 25:598-602. 1997.
70. Dowsctt. M.. Pfister, C., Johnston. S. R.. el al.: Clin. Cancer Res. 5: 2 338-2343. |999.
71. Charbonneau. A. şi The. Vl.: Bioehim. Biophys Aeta 1517* 228-235. 21X11.
72. Blom,T..Ojanotko-Hurri. A.. Laine. M.. şi Huhkiniemi. L: J. Steroizi Biochcm. Mol. Bml. 44:69-76, 1993.
73. Mellon. S. H.. şi GntTm. L. D. Tendinţe Endocrinol. Melah. 13:35-43. 2(K>2.
74. Wyatt. K.. Dimmock. P.. Joncs. P.. el ul.: Br. Med. J. 323:776-780. 2(K)l.
75. Briggs. M. H.: Curr. Med Res. Opinează. 3:95-9". 1975.
76. neamuri. D. M.. Verhoeven. C H.. Shimada. T.. şi Înapoi. D. J.: J. Pharmacol. Exp. Hier. 287:975-982. 1998.
77. Ktihnz.. W.. ITn/emeicr. K. H.. Hcgele-Hartung. C.. şi Kraucit- macher. R.: Contraception 51:131 139. 1995.
7«. Zhang. Z.. Lundeen, S. G.. Zhu. Y., ci ul.: Steroids 65:637-643.2000.
79. Djerassi, C.: Politica contracepţiei. New York, W. W. Nonun, 1979.
80. 1 «edniccr. D. (cd,); Contracepţia, controlul chimic al fertilităţii. New York, Mured Dekker. 1969.
81. Marks, L. V.: Chimie sexuală. New Haven, Yale University Press, 2001.
82. Asbell. B.: Pastila. New York, Random House, 1995.
83. Chester, E.: Femeia cu curaj, Margaret Sanger. New York. Simon & Schuster. 1992.
«4. Fă pace. /\. W., el al.: Am. J Physiol. 119:512, 1937.
85. Selye. H. Tache, Y. şi Szabo. S.; Fcnil. Steril. 22:735-740. 1971.
86. Dempsey, E. W,: Am. J. Physiol. 120:926, 1937.
87. Kurzruk. R.: J. Contraccpt. 2:27, 1937.
88. Sturgis. S. H.. şi Alhnght. F.: Endocrinologie 26:68. 1940.
89. Pincus, G..Thc Controlul Fertilităţii. New York, Preacademică*. 1%? 9(1. Djerassi, C.. ci al.: J. Client. Sue. 76:4092, 1954.
91. Colton. FB: Eu. S. Brevet 2.691.028, 1954.
92. Borgclt-Hunscn. Eu..: J. Am. Phantt. conf. univ. (Spălare) 41:875 -886,20'1. <|uiz 925-926.
93. la Vecdtia, C.. Altieri, A.. Francesehi. S.. si Tavani. A Drug Safety 24:741 -754. 2(K)I
94. Schleifer, L. /V, Justice, AJ, şi de Wit, H.: Pharmacol. Biochcm Bchav. 71:71-77. 2(102.
95. Shepherd, JE: J. Am. Phantt. conf. univ. (Spălare) 41.221-228. 2001.
96. Lawrence. D. M.: Lancet 359.1493, 2002
97. Gciinari, eu... Bechenni. Eu... Falchclli. /X.. el al.: J. Steroid Biochem Mol. Biol. 81:1-2 2(X)2
98. Riggs, B. I... Cărbune. S.. şi Mellon. LJ. 3: Endocr. Apoc. 23 279–302. 2002.
99. Notă itz. M.: J. Rcprod. Med. 47:71-81,
100. JAMA 288:321-333, 21)02.
101. Cloistcrtxer. H. J: J. Steroid Biochcm. Mol. Biol. 76:231–238.2001
102. Vos. RM E.. Krebberx SF M.. Verhoeven, C HJ şi Dcthrev sine, LP C.: Drug Mclab. Aruncaţi. 30:106-1 2(X)2
103. Purohit, A.. Malini, B„ Hoovmans. C.. şi Newman. S. P.: Ih<ni. Mclab. Res. 34: I -6, 2002. '
104. Barnes. J. F., Farish. E., Rankin. M.. şi Han. D. M: AtherwdenNi 160:185-193. 2002.
105. Brueggctneier. R.: Hormoni sexuali masculini şi analogi. În WolIT. M L (cd.). Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, voi. 3,5lh ed. New York, John Wiley & Sons, 1996, pp. 445-510.
106. George, F. W.: Endocrinology 138:871-877, 1997.
107. Williams. M. R., Ling. S„ Dawood, T. şi colab.: J. Clin. Enicnwl Meiab. 87:176-181. 21X12.
108. Davis. S. R. şi Tmn, J.: Trends Endocrinol. Mclab. 12:33-37,2001
109. Padcro. MC. Bhusin, S.. şi Friedman. TC: J. Am. Genatr 5a; 50:1131-1140, 2002.
110. Kuhn, C. M.: Ptog recent. Homi. Res. 57:411-434. 2002.
111. Djerassi, C.: J. Chern. Şase*. 76:4092. 1954.
112. Burd. ID şi Bachmann, G. /X.: Curr. Womens Health Rep I 202-205. 2(X)I.
113. Hoberman, JM, şi Yesalis. C. E. Sei. A.m. 272:76-81. IW
114. van de Kerkhof. D. IL, <le Boer, D.. Thijssen. J. IL. şi Maes. RA J. Anal. Toxicol. 24:102-115, 2000.
115. Tendis. C. E.. şi Buhrke. M. S.: Sports Med. 19:326 - 340. I'»95
116. Wu, F. C.: Clin. Chern. 43:1289-1292. 1997.
117. FDA Drug Bull. 17:27. 1987.
118. Bogat. JD, Dickinson. BP. Feller, A., şi colab.: Int. J. Sports Med. 21' 563-566, 1999.
119. Dmowski. WP: J. Rcprod. Med. 35:69-74, 1990; discuţie 7-1-75.
120. Retd, P., Kunloff, P., şi Oh. W,: Investeşte. Droguri noi I7:27I-SI, 1999.
121. Singh, SM, Gauthier. S. şi hbric. F.: Curr. Med. Chern ' 211-247, 2(XXI.
122. Mukherjee. A.. Kirkovski. Eu... Yau. X. T„ şi colab.: Xeiwbiouw J: 117-122, 1996.
123. Li, X,. Chen, C.. Singh, S. M., cl al.: Steroids 60:430-441, IW.
124. Jin, Y.. şi Penning. T. M.: Cea mai bună practică. Res. Clin. Endocrinol. Meut* 15:79-94. 20(11.
125. Harris. G. S. şi Kozarich. JW Curr. Opinează. ('hem. Biol. 1:254-259. 2001.
126. Taur. H. G., Garcia-Calvo, M., Andersson, S., cl ul.: J. Am fkih Site 118:2359-2365. 1996.
127. Bucuri. W. D.; Urologie 58:17-2-1. 2001: discuţia 24.
128. Gerber, GS: J. Urol. 163:1408-1412, 2IXX).
129. Stuwusser, M.. şi Gordon, R. D.: J. Sleroid Biochcm. Mol Biel 78.215-229, 2001.
130. Petru. M., Dubuis, JM. şi Sippel I. W. G.: Hurm. Res. 51:211-2" 1999.
131. Dacou-Voutetakis. C.. Maniah-Chrislidi, M.. şi DracopuukiuVj houli, M.; J. Pediatr. Endocrinol. Mclab. !4(SuppL 5):l.llÖ-lfe 2(K)I: discuţia 1317.
132. Schimmer. B. P.. şi Parker. K. L.: Adrenocorticotrop harnnxK. steroizi corticosuprarenali şi analogii lor sintetici; inhibitori ai sintezei mele şi acţiuni ale hormonilor corticosuprarenali. În Hardman, 1. (>. und Ltmbird. L. E. (cds.j. Goodman & Gilman's Tlte Pharmacolvpxil Basis of Therapeutics, vol. I. I Oth cd. New York. McGraw-Hill. 20*1, pp. 1679-1714).

Amsterdam. A . Tajima. K.. und Sasson, R.: Biochcm. Pharmacol. W:M.V850. 2002.
Van I^ethcm. K. Baus. E. Andris. E: Cell Mol. Set de viaţă. 58: 1599-1606. 2001.
Karin. M.. und Chang. L.. J. Endocrinol. 169:447-451. 2001.
Sternberg. EM. J. Endocrinol. 169:429-4 35, 2001.
Bosselierul . K.. Vanden Berghe. W„ şi Haegemun. G.: J. Neuroimmunol. 109: 16-22.
Chikanzu, IC: Ann. NY Acad. Şase. 966:39-4«. 2002.
Deschide. TK, Sousa. AR. Corrigan. CJ şi Ixe. TH: Curr. Alergie Astm Rep. 2:144-150. 2002.
140. Kino. T.. şi Chrousos, GP; J. Endocrinol. 169:437-445. 2001.
141. Goleva. E.. Kisich, KO şi Leung. DY: J. Immunol. 169: 5934-5940, 2002.
142. Hennebold. JD. şi Daynes. FACE*. Arc. Dermatol. Res. 290: 413-419, 1998.
143. Ascuţit. K.. Cheung. H.T, Tattam, BN. et al.: Drug Meuib. Dispusa. 26:132-137, 1998.
144. Daley-Yates. P T.. Pret, AC. Sisson, JR. şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 51:400-409.2001.
145. Clcvcnbcrgh. P., Corcostcgui. M.. Gerard, I)., şi colab.: J. Infect. 44 194-195. 2002.

CHAPTER 24

Prostaglandine, leucotriene și alți eicosanoizi

THOMAS J. HOLMES, JR.

Prostaglandinele (PGA prin PGJ) sunt un grup de derivați natural de acizi grași cu 20 de atomi de carbon, produși de metabolismul oxidativ al acidului 5.8.11.14-eicosat-traenoic, numit și *acid arahidonic.* Alți așa-numiți eicosanoizi produși în schema complexă de oxidare biologică numită cascada acidului arahidonic (Fig. 24-1 și 24-2) sunt tromboxanul A ; (TXA2) . leucotrienele (LKT-uri de la A la F). și agentul antitrombotic foarte puternic prosta ciclină (PGh). Denumirea și numerotarea acestor acizi cu 20 de carbon sunt incluse în figurile 24-1 până la 24-3. Deși agenții derivați de eicosanoid în terapia clinică umană actuală sunt puțini. promisiunea viitoarelor contribuții din acest domeniu se presupune a fi foarte mare. Această promisiune provine din faptul că intermediarii metabolismului acidului arahidonic joacă un rol modulator esențial în multe procese celulare normale și legate de boală. De fapt, multe dintre dureri, febră, umflături, greață și vărsături asociate cu „boală". în general, rezultă probabil din producția excesivă de prostaglandine în țesuturile deteriorate.

ISTORIA DESCOPERITĂRII

La începutul secolului trecut (1931). Kurzrok și Lieb au observat că lichidul seminal uman ar putea crește sau scădea contracțiile musculare spontane ale țesutului uterin în condiții controlate . Se credea că acest efect observat asupra musculaturii uterine este indus de o substanță vasoactivă acidă formată în glanda prostatică, care mai târziu (1936) a fost numită *prostaglandină* de către von Euler.* Mult mai târziu (1950). s-a constatat că extractul acid conține nu una, ci mai multe substanțe de prostaglandine înrudite structural. [1] Aceste materiale au fost ulterior separate, purificate și caracterizate ca prostaglandine (PGA prin PGJ). variind oarecum în grad de oxigenare și dehidrogenare și marcat în activitatea biologică (Tabelul 24-1). Sinteze stereochimice specifice ale prostaglandinelor au oferit acces la material purificat suficient pentru evaluarea biologică la scară largă și au confirmat caracterizarea structurală a acestor substanțe complexe. [4]

Deși mulți oameni de știință au contribuit la caracterizarea rafinată a căilor biosintetice eicosanoide și a consecințelor biologice ale acestei cascade, eforturile de pionierat perseverente și persistente ale lui Sune Bergstrom. Bengt Samuellson. și John R. Vane au fost recunoscuți prin acordarea unui premiu Nobel comun pentru medicină în 1982. Acești oameni de știință nu s-au dedicat doar cercetării chimice și biologice.

caracterizarea substanțelor eicosanoide, dar au fost și primii care au realizat importanța profundă a cascadei de acid arahidonic în procesele bolii, în special în inflamație . Acești indivizi au dovedit pentru prima dată că mecanismul acțiunii antiinflamatorii a aspirinei și a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) asociate se datorează direct efectului lor inhibitor asupra formării prostaglandinelor. S-a demonstrat ulterior că efectele analgezice și antipiretice ale acestor AINS. precum și efectele secundare proulccrative și anticoagulante ale acestora, rezultă și din efectul lor asupra metabolismului eicosanoid (de ex. inhibarea ciclooxigenazelor I și 2 [COX-I și COX-2)).

Au fost publicate multe cărți care descriu rolul eicosanoizilor în procesul inflamator, sistemul imunitar . carcinogeneza, sistemul cardiovascular, procesele de reproducere, ulcerația gastrică și sistemul nervos central (sec Lectură selectată). O actualizare anuală a rezultatelor cercetării în acest domeniu a fost publicată din 1975. *Progrese în Pros - taglandine, tromboxani și leucotriene. Descoperirile* recente ale cercetărilor în acest domeniu pot apărea într-o varietate de reviste biochimice și clinice, dar sunt preocuparea principală a două reviste specifice: *Prostaglandine și Alți mediatori lipidici* și *Prostaglandine, leucotriene și Acizi esențiali.*

BIOSINTEZA EICOSANOIDELOR

Prostaglandinele și alți eicosanoizi sunt produse prin metabolismul oxidativ al acidului arahidonic liber. În circumstanțe normale, acidul arahidonic nu este disponibil pentru metabolizare, deoarece este prezent ca o componentă conjugată a matricei fosfolipide a majorității membranelor celulare. Eliberarea de acid arahidonic liber, care ulterior poate fi metabolizat oxidat, are loc prin stimularea activității enzimatice fosfolipazei tPLA;I ca răspuns la un eveniment traumatic (de exemplu, leziuni tisulare, expunerea la toxine sau stimulare hormonală). Se crede că efectul clinic antiinflamator al steroizilor glucocorticali (adică hidrocortizonul) se datorează capacității lor de a suprima activitatea PLA prin lipocortine și astfel împiedică eliberarea acidului arahidonic liber. Modularea activității PLA de către ionii de metale alcaline, toxine și diverși agenți terapeutici a devenit un obiectiv major al cercetării biologice, fiind cauza modificărilor producției de eicosanoid și a efectelor biologice dramatice care însoțesc PLA, stimularea sau suprimarea. Deși inițial s-a crezut că răspunsul inflamator (umflare, roșeață, durere) a fost principal

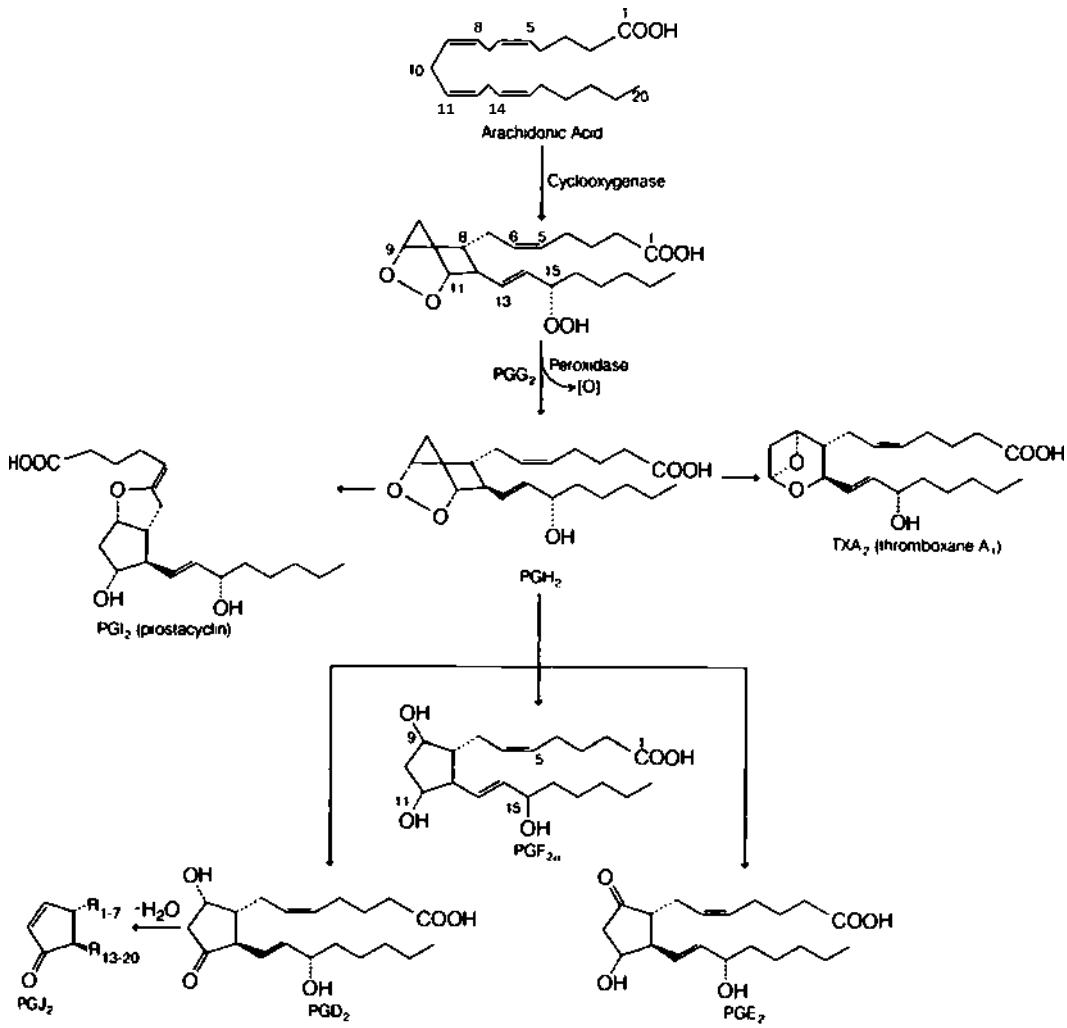


Figure 24–1 ■ Cyclooxygenase pathway

palia datorita PGE . interesul recent s-a concentrat pe interrelațiile dintre eicosanoidele de tip PGE cu PG1 și citokinele . precum interleukina-1 și interleukina-2, în modularea reacțiilor inflamatorii. [6]

Au fost definite două căi diferite de oxigenare a acidului arahidonic: calea ciclooxigenazei (Fig. 24-l) și calea lipoxigenazei (Fig. 24-2). Semnificația relativă a fiecăreia dintre aceste căi poate varia într-un anumit țesut sau stare de boală. Calea ciclooxigenazei, numită astfel datorită endoperoxidului biciclic neobișnuit (PGG) produs în prima etapă a secvenței, implică adăugarea înalt stereospecifică a două molecule de oxigen la substratul acidului arahidonic, urmată de enzima ulterioară.

rearanjamente controlate pentru a produce o serie de eicosanoizi oxigenați cu activități biologice diverse (vezi Tabelul 24 1). Prima enzimă din această cale. PGH sintaza, este o hemoproteină care catalizează atât adăugarea de oxigen (pentru a forma PGG2) cât și reducerea ulterioară (activitatea peroxidazei) a hidroperoxidului cu 15 poziții la alcoolul cu configurația 15-(.S') (PGH-). [7] PGH sintetaza (numită și *ciclooxigenază -1 /COX-11* sau *ciclooxigenază-2 /COX-2/* și anterior *PG sintetaza)* a fost în centrul unei investigații intense datorită rolului său cheie ca prima enzimă din cascada acidului arahidonic. AINS. conducând la ameliorarea durerii, a febrei și

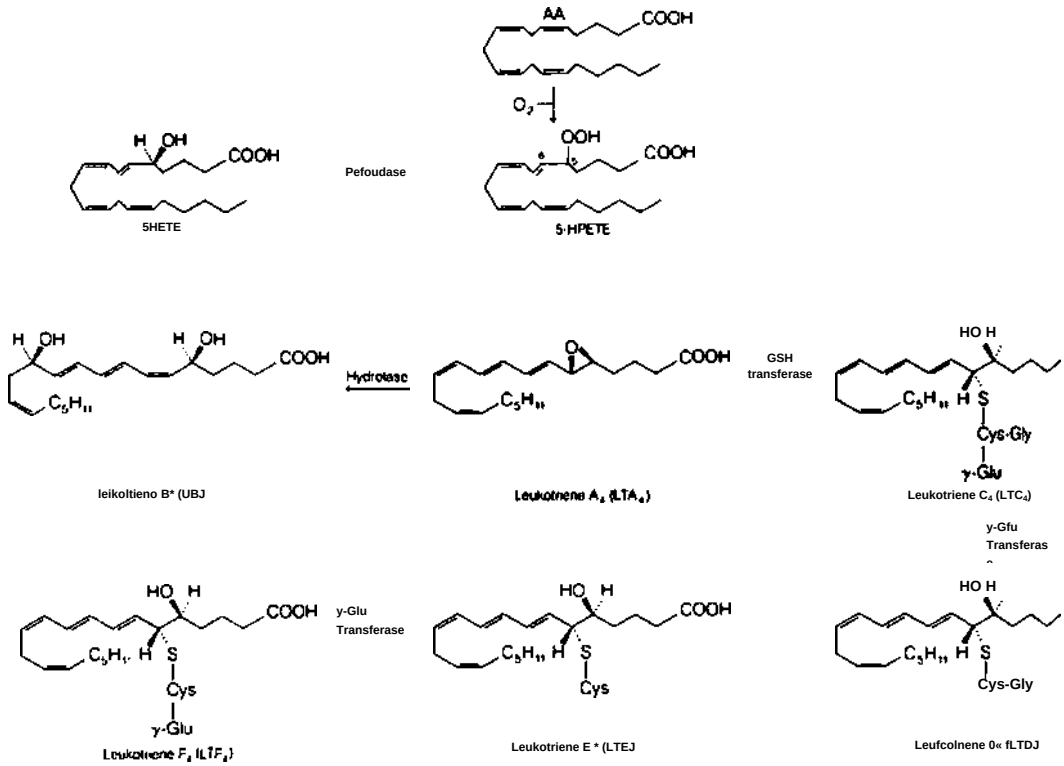


Figure 24-2 ■ Lipoxygenase pathway.

inflamaţie. [6] * * Această enzimă este, de asemenea, inhibată de acizii graşi w-3 (omega-3) (acid eicosapentaenoic |EPA] şi acid docosahexacnoic |DHA]) găsiţi în anumiţi peşti de apă rece şi furnizaţi comercial ca suplimente nutritive, ceea ce duce la efecte cardiovasculare benefice." Această enzimă va metaboliza cu 20 de acizi graşi mai mult decât legăturile cu 20 de atomi de carbon sau cu un acid arahic dublu sau cu un dublu. acid, conducând lo prosta glandine de grade variate de nesaturare (de exemplu, PGE, sau PGEi, pentru care numărul indicele indică numărul de legături duble din moleculă).

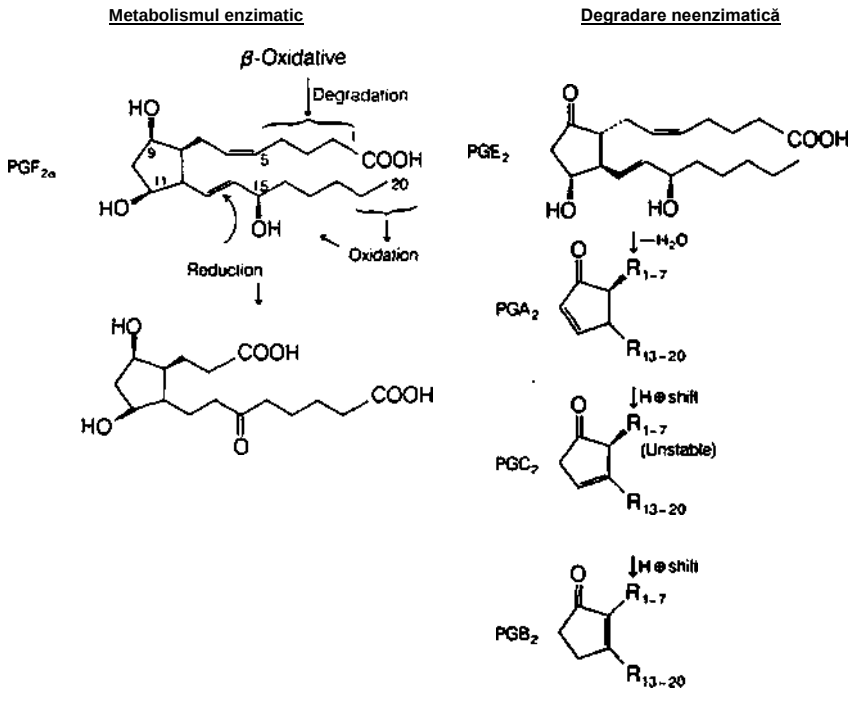
Prostaglandina H- serveşte ca substrat de ramificare pentru enzime specifice, ceea ce duce la producerea diferitelor proslaglandine. TXA-. şi PGb. Chiar dacă majoritatea ţesuturilor pot produce PGH?. producţia relativă a fiecăruia dintre aceşti eicosanoizi derivaţi este foarte specifică ţesutului şi poate fi supusă unei modulări secundare de către o varietate de cofactori. Caracterizarea completă a enzimelor implicate în ramurile căii ciclooxigenazei este în prezent în curs.

Răspunsurile celulare sau tisulare specifice la eicosanoide sunt aparent o funcţie a situsurilor de recunoaştere a receptorilor de suprafaţă disponibile. [11] Varietatea răspunsurilor tisulare observate la expunerea la eico sanoid este prezentată în Tabelul 24-1. Inhibitorii non-selectivi ai căii ciclooxigenazei, cum ar fi aspirina, pot exercita astfel o diversitate de efecte terapeutice sau efecte secundare (de exemplu, scăderea contracţiei muşchilor uterin şi a agregării trombocitelor, ulceraţii gastrice, scăderea nivelului crescut).

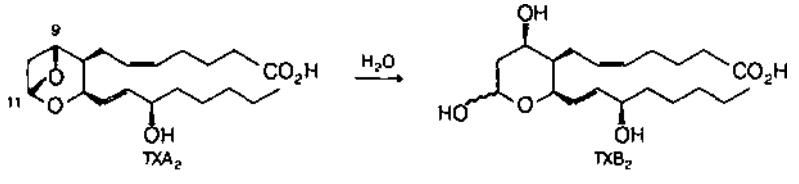
temperatura corporală, ameliorarea durerii centrale şi periferice şi perfuzia vasculară crescută) pe baza distribuţiei lor tisulare .

Calea lipoxigenazei metabo lismului acidului arahidonic (Fig. 24-2) produce o varietate de peroxizi lipidici aciclici (acizi hidroperoxieicosatetracnoici | HPETE]) şi alcooli derivaţi (acizi hidroxieicosatetraenoici |HETE|).'- Deşi funcţia biologică specifică a fiecăreia dintre aceşti produşi nu este cunoscută în totalitate. se crede că joacă un rol major ca factori chemotactici care promovează mobilizarea celulară către locurile de leziune tisulară. În plus, conjugaţii de glutation (GSH) LKT-Cj şi LKT-Dj sunt bronhoconstrictori puternici, cu acţiune prelungită, care sunt eliberaţi în plămâni în timpul episoadelor severe de hipersensibilitate (care duc la desemnarea lor iniţială drept „substanţe cu reacţie lentă ale anafilaxiei" |SRSAs]) . dedicat proiectării şi descoperirii de medicamente care ar putea inhiba selectiv calea lipoxigenazei a metabolismului acidului arahidonic fără a afecta calea ciclooxigenazei." Zilcuton (Zytlo de Abbott Laboratories) inhibă în mod specific calea lipoxigenazei. S-a propus că hipersensibilitatea la aspirină la indivizii susceptibili poate rezulta din „închiderea" efectivă a căii metabolice a ciclooxigenazei, permiţând doar biosinteza căii lipoxigenazei.

Prostaglandins



Tromboxan A $_2$



Prostacyclin

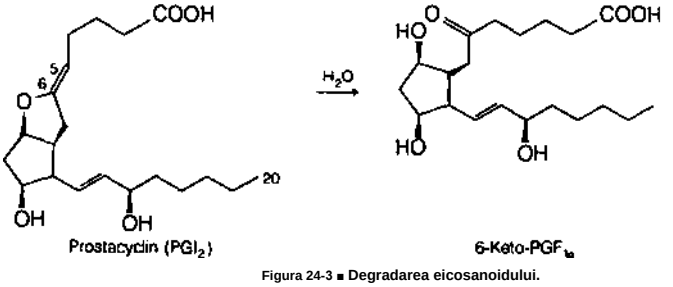


Figura 24-3 ■ Degradarea eicosanoidului.

TABELUL 24-1 Activităţi biologice observate cu eicosanoizi

Substanţă	Activitate biologică observată
PGDj	Inhibitor slab al agregării plachetare
PGE)	Vasodilatația
	Inhibitor al lipolizei
	Inhibitor al agregării plalclci
	Brnnchodilatuiion
	.Stimulează contracția mușchiului neted gastrointestinal
PŒ>	
	Stimulează* răspunsul hipcrulgezic Vasodilatația renală
	.Stimulează contracția mușchiului neted uterin
	Protejează epiteliul gastrointestinal de degradarea acidului
	Reduce secreția de acid din stomac
PGF-	
	Crește punctul de referință de termoreglare în hipotalamusul ontenor
	Stimulează descompunerea corpus hitemn (lutcoliza) la animale
	Stimulează contracția mușchilor netezi uterine
PGl.	
	Inhibitor puternic al agregării plachetare
	vasodilatator puternic
	Crește nivelul cAMP în trombocite
PGJ;	
	Stimulează osteogeneza Inhibă proliferarea celulară
TXA;	
	Inductor puternic al agregării plachetare
	vasoconstrictor puternic
	Scade nivelul cAMP din trombocite
	Stimulează eliberarea de ADP și serotonina din trombocite
UÜ4	Crește chemotaxia și agregarea leucocitelor
LTC7D 4	
	■Sustanțele anafilaxice cu reacție lentă
	Contracție puternică și prelungită a mușchiului neted ileon de cobai
	Contractează benzi parenchimatoase pulmonare de cobai
	Bronhoconsirictive la om
	Creșterea permeabilității vasculare în pielea de cobai (amplificată de PGE)
5- sau)2-HPETE	Vasodilatația circulației gastrice a rut și iepurelui Inhibă
	agregarea trombocitară indusă
5-sau 12-HETE	Agregează leucocite umane
	Promovează chimiotaxia leucocitară

intermediari, inclusiv LKT-urile bronhoconstrictoare .”

ACȚIUNEA MEDICATĂ DE MEDICAMENTE DE EICOSANOIZE

Nutura omniprezentă a enzimelor producătoare de eicosanoide implică semnificația lor într-o varietate de procese celulare esențiale. În plus, sensibilitatea acestor enzime la materiale hidrofobe variate din punct de vedere structural, în special cu acizi boxilici și antioxidanți fenolici, implică susceptibilitatea acestora la influențare de către o varietate de agenți administrați exogen. Deoarece majoritatea moleculelor de medicamente aromatice suferă hidroxilare hepatică, derivații fenolici ai medicamentelor administrate devin ușor disponibili in vivo. Chiar mai direct, moleculele aromatice la incubarea in vitro cu PGH sintaza microzomală vor deveni hidroxilate direct în timpul metabolismului acidului arahidonic, într-un proces marcat *caoxidulion.”** Acest proces cooxidativ are loc probabil în timpul conversiei peroxidazei PGG ; în PGH.. care face efectiv disponibil un echivalent oxidant nespecific. Procesul de cooxidalionare a fost implicat în activarea hidrocarburilor aromatice policiclice pentru a forma substanțe cancerigene apropiate. [1] ”

Singurul grup de medicamente care a fost bine caracterizat pentru efectul său asupra metabolismului acidului arahidonic este AINS. Acest grup mare de molecule acide, aromatice exercită un spectru divers de activități (menționate mai sus) prin inhibarea primei enzime din cascada acidului arahidonic. PGH sintaza (numită și *COX-1* și *COX-2).* Agenți precum acid salicilic, fenilbutazonă, naproxen, sulindac. și ibuprofenul acționează probabil printr-o inhibare competitivă, reversibilă, a oxigenării acidului arahidonic. [17] Aspirina și anumite aromatice halogenate (inclusiv indometacin, flurbipro fen și Mcclomcn) par să inhibe PGH sintaza într-o manieră ireversibilă dependentă de timp. [IK] Deoarece această inhibiție ireversibilă pare critică pentru efectul semnificativ al aspirinei asupra agregării trombocitelor și. prin urmare, prelungirea sângerării de var. [1] ” această descoperire i-a determinat pe clinicieni să recomande consumul zilnic de doze mici de aspirină (81 mg) de către pacienții cu risc de infarct miocardic (Ml. infarct), în special un al doilea Ml.

Interesant este că principalul concurent al aspirinei pe piața comercială a analgezicelor, acetaminofenul, este un inhibitor destul de slab al oxigenării acidului arahidonic in vitro. [2] „Aceasta, de fapt, este o caracteristică a inhibitorilor antioxidanți fenolici, reversibili, necompetitivi în general. [21] Această determinare, în concordanță cu lipsa ei de activitate antiinflamatoare in vitro (în timp ce se menține activitatea analgezică și antipiretică echivalentă cu cea a salicilaților) a condus la propunerea că inhibitorii acetaminoxigenilor sunt mai activi ca inhibitori ai ciclooxianinofenilor . nivelurile de peroxid (care stimulează activitatea ciclooxigenazei) sunt mai scăzute decât în articulațiile periferice inflamate ' unde nivelurile de peroxid lipidic sunt ridicate .

INHIBITORI COX-2

Se pretinde că inhibitorii COX-2 antiinflamatori mai noi (de ex. «Ircoxib. rofecoxib. și valdecoxib) au o selectivitate inhibitorie mai mare pentru forma inductibilă a ciclooxigenazei. [22] Deși nu este absolută, această selectivitate oferă un potențial avantaj terapeutic prin reducerea efectelor secundare, în special iritația și ulcerația gastrică. [2] ' Din pacate. acest profil de activitate modificat nu este total riscant. Producătorul de rofecoxib (Vioxx) a emis recent (Apnl 2002) un avertisment cu privire la utilizarea acestui produs la pacienții cu antecedente de boală cardiacă ischemică.

Inhibitorii COX-2 nu împărtășesc efectele benefice ale aspirinei în prevenirea evenimentelor trombotice cardiovasculare.

PROIECTAREA MEDICAMENTELOR EICOSANOIDE

Capacitatea de a valorifica cu succes efectele biologice extrem de puternice ale diferitelor eicosanoide pentru a dezvolta noi agenți terapeutici pare în prezent o promisiune neîndeplinită pentru chimiștii medicinali. Deși aceste substanțe naturale sunt efectori foarte puternici ai diferitelor funcții biologice, utilizarea lor ca medicamente a fost îngreunată de mai mulți factori: *(a)* complexitatea lor chimică și relativa instabilitate, care au limitat, într-o oarecare măsură, producția lor pe scară largă și modul în care sunt utilizate pentru testele clinice; *(b)* susceptibilitatea lor la degradare rapidă (Fig. 24-3). care limitează timpul lor de înjumătățire bioactiv efectiv; și *(c)* capacitatea lor de a afecta diverse țesuturi (în special tractul gastrointestinal, care poate duce la greață și vărsături severe) dacă intră în circulația sistemică . chiar și în cantități mici. Se recomandă întotdeauna prudență la utilizarea analogilor de prostaglandine la femeile aflate la vârsta fertilă, din cauza potențialului lor de a induce contracția dramatică a mușchilor uterini, care poate duce la avort spontan.

Au fost folosite mai multe abordări pentru a depăși aceste dificultăți. În primul rând, au fost sintetizați analogi structurali ai anumitor noiide eicosa care sunt mai rezistenți la degradarea chimică și metabolică, dar mențin, în mare măsură, o activitate biologică dorită. Deși producția comercială și formularea pot fi facilitate de această abordare, potența biologică a acestor analogi este de obicei redusă cu câteva ordine de mărime. De asemenea, efectele secundare sistemice pot deveni supărătoare din cauza distribuției tisulare mai largi, ca urmare a timpului de înjumătățire biologic crescut.

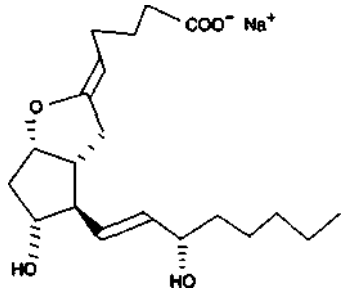
Alterările structurale ale eicosanoizilor au vizat în primul rând reducerea sau eliminarea metabolizării foarte rapide a acestor substanțe puternice la metaboliții relativ inactivi (vezi Fig. 24-3). Câțiva analogi sunt prezentați în Tabelul 24-2 pentru a ilustra abordările care au condus la utilizarea potențială a medicamentelor eicosanoide. Metilarea la poziția 15 sau 16 va elimina sau reduce oxidarea fragmentului esențial de 15-(S)-alcoliol. Esterificarea funcției acidului carboxilic poate afecta caracteristicile de formulare sau de absorbție ale eicosanoidului, în timp ce enzimele esterază din sânge sau țesuturi ar fi de așteptat să regenereze rapid agentul terapeutic activ. În mod oarecum surprinzător, având în vedere cerințele configurаționale restrictive ale centrilor natural asimetrici, o varietate de substituenți hidrofobi, incluzând inelele chafenil saturate, pot înlocui inelele hidrofobe, inclusiv alinele saturate. reținerea bioactivității.

O a doua abordare majoră a vizat administrarea (agentul dorit, fie un eicosanoid natural, fie un analog modificat, într-un loc de acțiune localizat printr-o metodă de administrare controlată. Metoda exactă de livrare poate varia în funcție de locul de acțiune dorit (de exemplu, uter, stomac, plămân), dar a inclus aerosoli și supozitoare aplicate local, formulări de gel sau complecși de dezvoltare recentă ai PGF . în ochi pentru a scădea presiunea intraoculară (PIO) în glaucom (discutat mai jos sub titlul. Prostaglandine pentru utilizare la microfon oftal) se bazează pe efectele lor terapeutice puternice cuplate

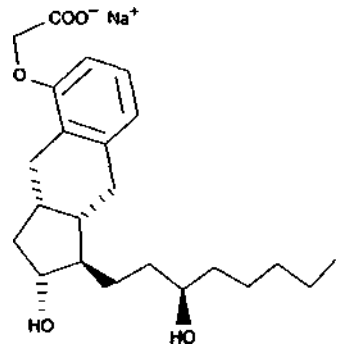
cu distribuția lor limitată de pe acest site de administrare . [2 "]

DEZVOLTAREA PRODUSELOR DERIVATE DIN PROSTACICLINA

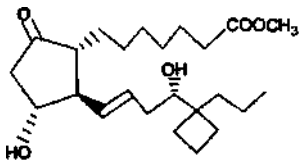
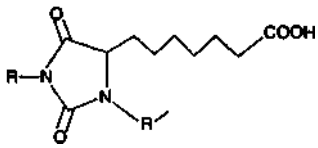
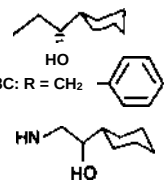
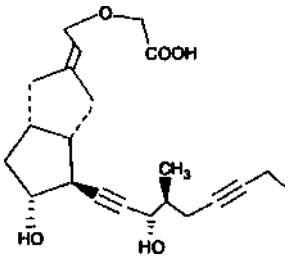
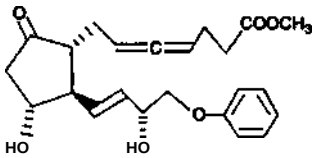
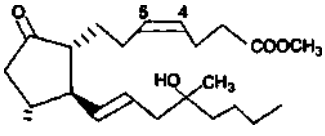
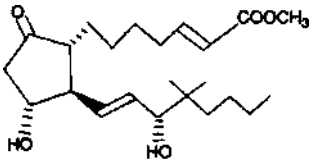
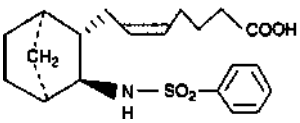
Dezvoltarea continuă a formelor puternice, eficiente și cu acțiune prelungită de IGP care apar în mod natural; este o ilustrație excelentă a strategiilor care valorifică efectele biologice benefice, dar de scurtă durată, ale derivaților eicosanoizi. PG1 : în sine este comercializat în prezent ca sare de sodiu (epoprostenol; Flo-lan de GlaxoSmithKline) pentru perfuzia intravenoasă continuă la pacienții care suferă de hipertensiune pulmonară primară (HPP). Soluția perfuzabilă se prepară în 48 de ore de la utilizarea preconizată din cauza stabilității sale chimice limitate . Efectul puternic vasodilatator, antiagregator plachetar și efectul antiproliferativ al mușchilor netezi vasculari al acestui eicosanoid natural produc un efect terapeutic dramatic, dar de scurtă durată (timp de înjumătățire mai puțin de 6 minute) la pacienții cu PPH. Administrarea continuă, neîntreruptă a medicamentului cu ajutorul unei pompe portabile de perfuzie este necesară, totuși, pentru a preveni simptomele hipertensiunii pulmonare de rebound. Pentru a asigura utilizarea corectă a acestei terapii, distribuția sa este relativ restrânsă. [25]



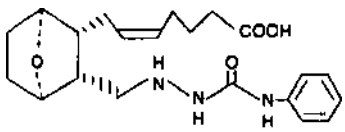
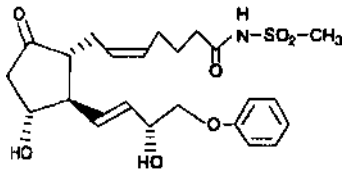
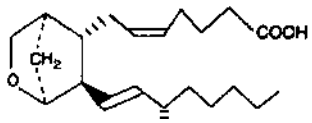
Trei derivați mai stabili ai PGU sunt în curs de dezvoltare pentru a prelungi durata de acțiune a acestui medicament pentru a îmbunătăți siguranța și comoditatea terapiei PPH și. poate, lărgi indicațiile terapeutice pentru utilizarea sa. Treprostinil (Remodulin) cu un timp de înjumătățire prelungit a fost dezvoltat pentru injecția subcutanată continuă la pacienții cu HPP. Acest



TABELUL 24-2 Analogi de prostaglandine aflati în cercetare ca liganzi receptori și viitori candidați la medicamente

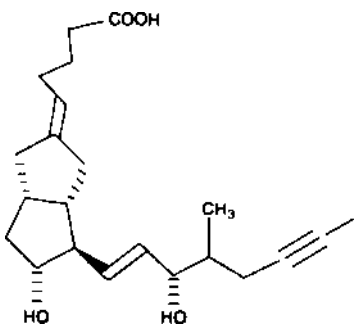
	Butaprust	EPrreceptor ligand
	BW245C: R=H  BWA 868C: R = CH_2	DP-receptor ligands
	Cicaprost	IP-receptor ligiind
	Enproslil (Roche)	EPi-reccptor ligand tmtiulcer therapy
	Enisoprost (Searle)	Orphan status: cyclosporine toxicity
	Gemeprost (Cervagein by Ono Pharmaceuticals)	Abonifacienl
	S-145	TP-receptor ligand

TABEL 24-2— ***Continuare***

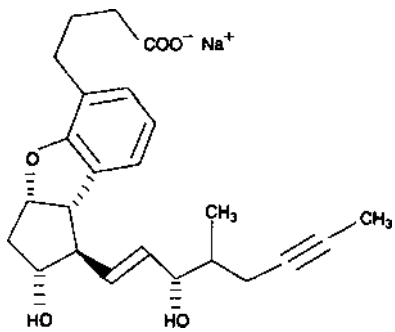
	SQ-29S48	Ligand TP-reccpior
	Sulprostone (Glofil Banca Dali Sanitaria Farmaceutica!)	IŁP-receptor ligand Otyinxic
	U-46619	Ligand TP-rcccptor

Metoda de administrare și timpul de înjumătățire mai lung ar îmbunătăți semnificativ confortul și siguranța terapiei cu „prostaciclină" la pacienții cu HPP. Administrarea subcutanată intermitentă localizată a Uniprost este propusă pentru tratamentul ischemiei critice ale membrelor.

Un alt derivat stabil al PGL. iloprost, este destinat inhalării nazale pentru a oferi un efect vasodilatator direct asupra vaselor de sânge pulmonare și, astfel, a scădea rezistența vasculară . Disponibil în prezent în Europa, pacienții inhalează 6 până la 8 pufuri de iloprost aerosol la fiecare 2 până la 3 ore. Au fost raportate efecte secundare precum tusea, durerile de cap și durerile de maxilar .



Un derivat chiar mai stabil din punct de vedere chimic și biologic al PGlj este beraprost, care este evaluat într-o formulare orală pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare în stadiu incipient [26:7] și a bolii vasculare periferice. Această prostaciclină a fost aprobată pentru utilizare în Japonia, dar nu încă în Statele Unite.



RECEPTORI EICOSANOIDI

O altă abordare a dezvoltării de noi terapii bazate pe activitățile biologice cunoscute ale prostaglandinelor și leucotrienelor necesită caracterizarea receptorilor de țesut natural pentru acești agenți. O cunoaștere aprofundată a distribuției tisulare (localizării) unor astfel de receptori și a caracteristicilor lor de legare ar permite proiectarea agoniștilor sau antagoniștilor specifici receptorului care ar putea să nu posede aceleași limitări ca eicosanoizii naturali, dar ar putea afecta totuși funcția tisulară.

A fost publicată o descriere istorică excelentă a izolării și caracterizării receptorilor prostanoizi,* [v] și este disponibilă o revizuire mai recentă a evoluțiilor din acest domeniu . [11] Practic, receptorii prostanoizi sunt identificați prin agonistul eicosanoid primar (de exemplu, DP, EP, IP și TP), deși a fost necesară o subclasificare a receptorilor PGE.

sury (cg. EP, EP. EPi şi EP.i). De fapt, existența subtipurilor de EP, receptor |EP M EP 1Bl EP«-. EPII>) și receptorul TP (TP„. TP/p a fost propus. Caracterizarea completă a receptorilor (și subtipurilor) include localizarea țesuturilor . efectul biologic produs, mecanismul de transducere a semnalului celular , sensibilitatea inhibitorului, structura proteinelor și originea genetică. Nu toți receptorii sau subtipurile au fost complet - caracterizați în acest mod. dar tabelul 2 indică progrese semnificative în acest sens. receptorii prostanoizi identificați până acum.

Deși studiile asupra receptorilor au necesitat utilizarea unor specii non-umane (în principal șoarecele, dar și șobolanul, vaca, oaie și iepure), s-a observat o corelație ridicată a omologiei structurale a subtipurilor de receptor între specii (—80 la W), în timp ce omologia structurală între subtipuri de receptori.

tipurile este relativ scăzută (30 până la 50%). Totuși, se crede că toți receptorii prostanoizi aparțin unei super- familii de receptori „de tip rodopsina" care funcționează prin mecanisme de transducție cuplate cu proteina G. Sunt propuse trei clase generale de receptori de prostan oid [11]: *(it)* relaxant, inclusiv DP. EI' ; . EP:. și IP. care promovează relaxarea mușchilor netezi bi creșterea nivelurilor intracelulare de adenozin monofosfat ciclic (cAMP): *(b)* contractil, inclusiv EP, FP. și TP. care promovează contracția mușchilor netezi prin mobilizarea ionilor de calciu: și *(e)* inhibitori, cum ar fi EP. care previne contracția mușchilor netezi prin scăderea nivelurilor intracelulare de cAW. Deși caracterizarea structurală și funcțională a receptorilor prostanoizi a permis identificarea și diferențierea liganzilor receptorilor selectivi (Tabelul 24-3, atât agoniști, cât și antagoniști), distribuția tisulară suprapusă.

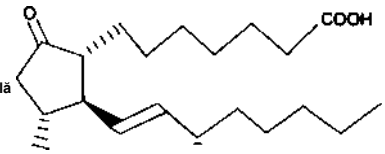
TABELUL 24-3 Caracteristicile receptorilor prostanoizi

Receptor	Liganzii de principiu	Țesut/Acțiune	Transducția	Efect Knockout Gene
DP	PGD_.	Relaxare ileon/mitsclc	îcAMWGs	Nu este disponibil
HP,	BW245C BWA86KC PGEj	Creier (leptomeninge)/ inducerea somnului Rinichi/canalele papilare	Ceai- ' '	Nu este disponibil
	17-fcnil-PGE? Sulprostonc lloprosl	l.img/bronchoconMriction Contracția stomacului/mușchilor netezi		
EP? (inductibil)	Bimutopri'M PGE,: Kit, Buiapn»! (misoprostol)	I .u ng/bronhodi I at ion Iherus/implam.nion	îcAMP/G,	^ Ovulația ^Fertilizarea ÎNa* hipertensiune arterială
EP,	KiliS KiE|	Gustric/unlisccrciory	EP„ 4 cAMP/G,	Răspunsul pirogenului
	Sulprostone	Gastric/citoprotectivc	EP U , Î eAMP/G,	
	Misoprostol	Contracția Ulcnis/inhihils Răspunsul creierului/fcvcr	EP«- T cAMP/G,	
EP<	Enprostil Gemcprost PGE-: PGli, Misoprostol	Ductus arteriosus/reclaxunl Rinichi/glomerul Antrul gastric/secreție mucoasă Uterin/endometru	EP.o ÎPI turnovcr/G M TcAMP/G.	Ductus arteriosus patent iBone reMirpiiiHi
FP	GF. Oh Muprostanol	Ochi/reduce presiunea intraoculară Corpus luteum/lutcolysis Plămân/broncliocon siricUon	Tumora IPl/Gq	Nașterea pierdută
	(,'urboprost Lilanoprost Utioprostone Truvoprost Bimaloprost			
IP	IGP?	Trombocite/uggrogation	TeAMP/Gs	Î Tromboză
	lloprost	Ancriw/dilatatie		
	Ciwpnwl Bcr.ipr»si	DRG ncurons/puin Kidncy/aflcrcnt arteriole iTGFR)		•edem Innumator
TP	TXA, S-M5 SQ-29548 U-466l9	Plămân/bronhoconsinctton Rinichi/XGFR Ancrics/constriclicn Timus/1 timocite immuturce	TP,. 1 cAMP TP (, T cAMP	ÎBlecding

Din N.uuini)j. S . Sugimohi. Y și I\hikubi. F Fiziol Ri* 7i.ii'n-i'.vi')'w

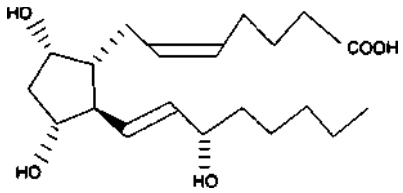
iar mecanismele comune de transducție a semnalului prezintă obstacole formidabile în calea dezvoltării unor terapii farmacologice specifice.

Prostaglandina E,, USP. **PGE,. alprostadil (Prostin VR Pediatric), este o prostaglandină naturală care și-a găsit o utilizare deosebită în menținerea unui ductus arteriosus patent (deschis) la sugarii cu defecte congenitale care limitează fluxul sanguin pulmonar sau sistemic.**



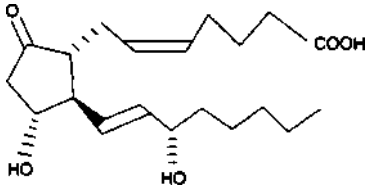
EICOSANOIDE APROBATE PENTRU OM UTILIZARE CUNICA

Prostaglandina F $_{2}$ **„ .PGF;„.dinoprost (Prostin F2 Alpha), este o prostaglandină naturală care a fost administrată intraamniotic pentru a induce travaliul sau avortul în primul trimestru.**

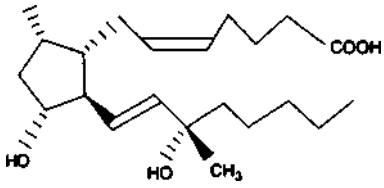


Acest produs, care a fost furnizat ca o soluție de sare de trometamina (5 mg/mL) pentru administrarea directă. nu mai este disponibil în Statele Unite pentru uz uman, dar este încă formulat pentru uz veterinar, așa cum este descris în altă parte în acest capitol.

Prostaglandina E^ **PGE** $_{;}$ **, dinoprostonă (Prostin E** $_{;}$ **, Cervidil). este o prostaglandină naturală care este administrată într-o singură doză de 20 mg prin supozitor vaginal pentru a induce travaliul sau avortul.**



(arboprost trometamina. **Carboprost trometamina. IS(S).metil-PGF** $_{2}$ **„ (Hemabate). este un derivat de prostaglandin care a fost modificat pentru a preveni oxidarea metabolică a funcției alcoolului cu poziții 15.**



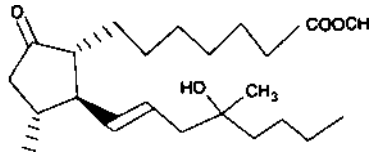
Acest derivat este administrat într-o doză de 250/xg prin injecție intramusculară profundă pentru a induce avortul sau pentru a ameliora hemoragia severă postpartum.

Alprostadil trebuie administrat intravenos continuu cu o rată de aproximativ 0,1 gg/kg pe minut pentru a menține temporar permeabilitatea canalului arterial până când poate fi efectuată o intervenție chirurgicală corectivă. Până la 80% din alprostadilul circulant poate fi metabolizat printr-o singură trecere prin plămâni. Deoarece apneea apare la 10 până la 12% dintre nou-născuții cu malformații cardiace congenitale, acest produs trebuie administrat numai atunci când asistența ventilatorie este - disponibilă imediat. Alte reacții adverse observate frecvent includ scăderea tensiunii arteriale (care trebuie monitorizată în timpul perfuziei), inhibarea agregării trombocitelor (care ar putea agrava tendințele de sângerare) și diaree. Prostin VR Pediatric se oferă sub formă de soluție sterilă în alcool absolut (0,5 mg/ml.) care trebuie diluată în soluție salină sau dextroză înainte de administrare intravenoasă. Este disponibil un preparat liposomal (Liposome Company) (care prelungește timpul de înjumătățire biologic al prostaglandinei active.

Alprostadil (Caverject) este, de asemenea, disponibil în flacoane de sticlă pentru reconstituire pentru a furniza 1,0 ml de soluție care conține fie 10, fie 20 /xg/mL pentru injectare în interiorul penisului pentru a diagnostica nasul sau a corecta disfuncția erectilă în anumite cazuri de impotenta . Un supozitor uretral este, de asemenea, disponibil: această utilizare terapeutică a fost aproape eliminată, totuși. prin disponibilitatea Viagra administrată oral.

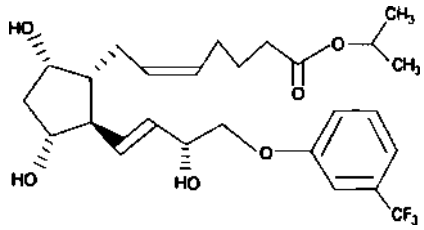
Prostaglandina E, ciclodextrina. Complexul de polisacarii **ciclice al PGE (Vasoprost) este disponibil ca medicament sau medicament phan pentru tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice severe atunci când grefele sau angioplastia nu sunt indicate. Complexarea ciclodextrinei este utilizată pentru a îmbunătăți solubilitatea în apă și pentru a reduce inactivarea metabolică rapidă.**

Misoprostol. **Misoprostol. I6-(/JS)-metil-lf>-hidroxi-PGE** $_{1}$ **ester metilic (Cytotcc). este un analog modificat al prostaglandinei care prezintă efecte antisecretorii și gastroprotective gastrice puternice atunci când este administrat oral.**



Misoprostolul se administrează oral sub formă de tablete într-o doză

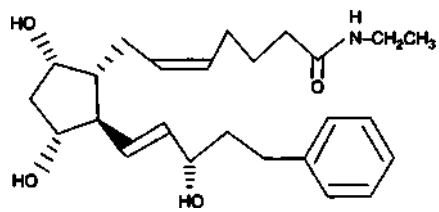
de 100 până la 200 *pg* de 4 ori pe zi pentru a preveni ulcerația gastrică la persoanele susceptibile care iau AINS. Miso prostol este combinat cu AINS diclofenac într-un produs analgezic (Arthrotec de Pharmacia) care este potențial sigur pentru terapia antiartritică pe termen lung. Acest derivat de prostaglandină ar trebui evitat de către femeile însărcinate din cauza potențialului său de a induce avort. De fapt, utilizarea combinată a metotrexatului intramuscular și a misoprostolului intravaginal a fost susținută a fi o metodă sigură și eficientă, neinvazivă pentru întreruperea timpurii a sarcinii. [50]



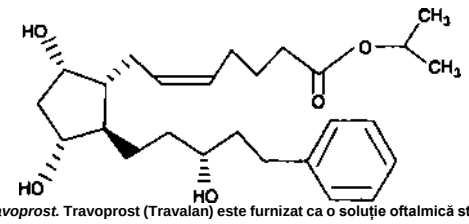
PROSTAGLANDINE DE UTILIZARE OFTALMICĂ

Mai mulți analogi de prostaglandine au apărut recent pe piață pentru tratamentul glaucomului cu unghi deschis sau al hipertensiunii oculare la pacienții care nu au beneficiat de alte terapii disponibile. Aceste produse sunt comercializate ca soluții sterile pentru utilizare în ochi (după cum este indicat mai jos). Se presupune că fiecare dintre acești agenți scad IOP prin stimularea receptorilor FP pentru a deschide calea uveosclerală, crescând astfel fluxul de ieșire a umorii apoase. Reacțiile adverse care apar frecvent raportate pentru acest grup de produse includ hiperemie conjunctivală . creșterea pigmentării și creșterii genelor, prurit ocular și pigmentare crescută a irisului și a pleoapelor. Lentilele de contact trebuie îndepărtate în timpul și după (15 minute) administrarea acestor produse.

Bimatoprost. Bimatoprost (Lumigan) este furnizat ca o soluție oftalmică sterilă 0,03% în dimensiuni de 2,5 și 5,0 ml. Doza recomandată de bimatoprost este limitată la o picătură în ochiul afectat o dată pe zi, seara. Utilizarea sporită poate reduce efectul său benefic. Dacă este utilizat în prezent împreună cu alte medicamente care scad LOP, o perioadă de așteptare de 5 minute ar trebui să separe administrările.

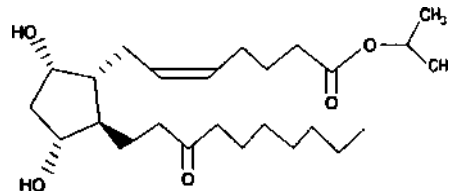


Latanoprost Latanoprost (Xalatan) este disponibil sub formă de soluție oftalmică sterilă 0,005% într-o sticlă dozatoare de 2,5 ml. Latanoprost este, de asemenea, comercializat ca o combinație de produs oftalmic cu agentul blocant jS-adrenergic tim lol. care aparent îmbunătățește scăderea PIO prin scăderea producției de umoare apoasă. Precauțiile și efectele secundare sunt similare cu cele ale altor prostanoizi oftalmici.



Travoprost. Travoprost (Travalan) este furnizat ca o soluție oftalmică sterilă de 2,5 ml O.(X)4% într-un recipient de 3,5 ml . Travoprost este considerat a fi cel mai puternic și cel mai specific analog FP din această categorie de produse. [51] Precauții și efecte secundare sunt similare cu cele menționate mai sus.

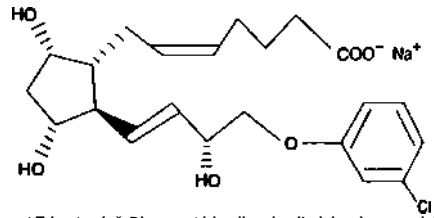
Unoprostone. Unoprostone (Rescula) este furnizat sub formă de soluție oftalmică sterilă 0,15%. Unoprostone este oarecum neobișnuit, prin aceea că este un analog PGFj docosanoid (22 de atomi de carbon) comercializat ca ester izopropilic. Alcoolul natural cu 15 poziții este oxidat la cetonă, așa cum ar fi de așteptat să apară in vivo. Precauțiile și efectele secundare sunt similare cu cele menționate mai sus.



UTILIZĂRI VETERINARE ALE PROSTANOIDELOR

Din moment ce McCracken și colegii au demonstrat că PGF ;. acționează ca un hormon la ovine pentru a induce dezintegrarea corpului galben (luteoliză). [53 de] săruri ale acestei prostaglandine și o varietate de analogi au fost comercializate pentru a induce sau sincroniza estrul la animalele de rasă. Această procedură permite însămânțarea artificială a multor animale în timpul unei perioade de însămânțare. Următoarele două produse sunt în prezent disponibile în acest scop.

Cloprostenol de sodiu. Cloprostenolul de sodiu (Estrumat) este disponibil ca sare de sodiu de la Bayer Agricultural Division sau Bay vet Division of Miles Laboratory sub formă de soluție apoasă care conține 250 mg/mL.



Dinoprost Trimetamină. Dinoprost irimcihaminc iLuialyse) comercializat de Upjohn (medic veterinar) este o soluție apoasă echilibrată cu pH-ul sării de trimcihilamoniu a PGF ;<1 (5.(1 ing/mL).

EICOSANOIZII ÎN DEZVOLTAREA CLINICĂ PENTRU TRATAMENTUL UMAN

Numeroşi analogi de prostaglandine sunt în curs de investigare pentru tratamentul bolilor umane (vezi Tabelul 24-2). Eforturile sunt concentrate pe domeniile gastroprotecţiei pentru terapia antiulcer, controlul fertilităţii, dezvoltarea tliromboliticilor (cg. inhibitori ai prostaciclinei sau tromboxan sintetazei) pentru tratarea bolilor cerebrovasculare sau coronariene şi dezvoltarea antiastmaticilor prin modularea căii lipoxigenazei. Aplicarea ulterioară a eicosanoidelor în tratamentul cancerului, hipertensiunii sau tulburărilor sistemului imunitar nu poate fi exclusă. cu toate acestea. Astfel, deşi progresul a fost lent, utilizarea extinsă a eicosanoidelor sau a analogilor eicosanoizi ca agenţi terapeutici în viitor este aproape asigurată.

REFERINŢE

1. Kurzrok. R.. şi Lieb. C : Proc Soc. Exp. Biol. 28:26“. 1931. 2 von Euler, SUA: J. Physiol. (Londra.) 88:213. 1937.
V Bergstrom, S.. c(al.: Aclu Chen». Scand. 16:501. 1962.
4. Nieolaou. KC. şi Pclasis. NA: În Willis. AL (cd.). Manual ofEicusanuids: Prostaglandins and Related Lipids, voi. I. pari H. Boca Ratoil. I L. CRC Press. 1987. p. 1-18.
5. Floare. RJ. Blackwell. GJ şi Smith, D L.: În Willis. AL ted.). Manual de eicosanoide: prostaglandine şi lipide înrudite, voi. II. Boca Raton. FL CRC Pre». 1989. p. 35-46.
6. Pamham. MJ. Ziua, RO. şi Van den Berg, WB: Agents Actions 4LCl45C149. 1994.
7. Tsai. A.-L. şi Kulmacz. RJ: Prostaglandins Other Lipid Mediators 62:231-254, 2(XX).
H. Smith, Wl.. şi Dewitt, DL: Adv. Imunol. 62:167-215. 1996.
9. Vane, JR. Bakhlc. YS. şi Bolting. RM: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 38:97-120. 1998.
10. Lands, WEM: Prostaglandins Ix-ukut. Rsscnl. Acizi graşi 63: 125-126. 2(XX).
11. Naramiya. S.. Sugimoto. Y.. und L'shikubi. F.: Physiol. Apoc. 79: 1193-1226. 1999. *
12. Kuhn. H.: Prostaglandins Other Lipid Mediators 62:255-270. 2IKXI, H. Bell. R. L, Summers. JB. şi Harris. RR. Anmi. Rep. Med. Chcm 32:91-100. 1997.
14. Szc/eklik. A.: Adv. Prostaglandine Tromboxan Leucot. Res. 22: 185-198. 1994.
15. Mumctt. LJ şi Eling. TE: Rev. Biochcm. Toxicol. 5:135, 1984. 16. Robertson. IGC. Cl al.: Cancer Res. 43:476. 1983.
17. Terenuri. WEM. Jr.: Trends Pharmacol. Sei 1:78, 1981.
IX. Roma. LH. şi Pământuri. WEM: Proc. Natl. Acad. Sei. I). SA 72:4863, 1975.
19. Higgs. G. A . şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sei. SUA 84:1417. 1987.
M Hand. A.M. şi Linds. WEM: Biochimie. Pharmacol 31:3307. 1982.
.'Eu. Kuehl, FA, ci al.: În Ramwcll, P. (cd). Inhibitori de sintetază de prostaglandină: noi aplicaţii clinice. New York, Alan R. Liss. 1980. p. 73-86.
21 Plângător. B.. şi Feldman. M.: Am. J. Med. 104:413-421. 1998.

23. Warner. T D.. Giuliano. F., Vojnovic. L. cl al.: Proc. Natl. Acad. Sei. SUA 96:7563-7568. 1999.
24. Susanna. R.. Giampani, J.. Borges. AICl. et al.: Oftalmologie 108 259–263, 2001.
25. Am J Sănătate-Fizic Syst. 53:976 şi 982. 1996.
26. Vizza. CD. Sciumer. S.. Morelli. S.. et id.: Heart 86:661–665. 2001.
27. Pacea fie asupra ta. N.. Shimizu, Y.. Satoh. T. şi colab.: Heart 87:340–345. 2002.
28. I.ievre. M.. Morand. S.. Besse. B.. şi colab.: Circulation 102:426–431. 2(XX).
29. Coleman. RA. Smith. W. 1... şi Narunia, S.: Pharmacol, Rev. 1998. 46: 205-2 1994
30. Hausknecht, R V.: N. Engl. J. Med 333:537–540. 1995
31. Sharif. Şl. Davis. T. 1... şi Williams. GW-. J, Phann. Pharmacol 51:685–694. 1999.
32. McCracken. JA, şi colab.: Nature 238:129. 1972.

LECTURĂ SELECTATĂ

Bailey. JM (cd.): Prostaglandine. Ixukotncncs. şi lipoxinele. New York. Presa Plenum. 1985.
Batt, DG: Inhibitori de 5-lipoxigcnasc şi activităţile lor antiinflamatorii . Prog. Med. Chen». 29:1-63. 1992.
Chandra. RK (cd.): Efectele peştelui şi uleiurilor de peşte asupra sănătăţii. Sf. Ioan. Newfoundland. Editorii şi distribuitorii ARTS Biomedical. 1989.
Cohen. MM (cd.): Protecţia biologică cu prostaglandine, vol. I şi 2. Boca Raton. FL CRC Press. 1985, 1986.
Dunn. MJ. Palrono, C. şi Cinolli, GA (eds.k Renal eicosanoids. Adv. Exp. Med. Biol. 259:1-421. 1989.
Edqvist, 1. E. şi Kindahl. H. (eds.): Prostaglandine in Animal Reproduction . New York, Elsevier. 1984.
Fukushima. M.: Activitati biologice si mecanisme de actiune ale KiJ_> si compusilor inruditi: an tiţulute. IYostaglandine leukot F-sscnt. Acizi graşi 47:1-12. 1992.
Gryglewski. RJ şi Stock. G. (eds.): Prostacyclin and Its Stable Analogue lloprust. New York. Springer-Verlag. 1987
Gryglewski. RJ. Szc/eklik, A. şi McGitL J. C (eds.): Prostacyclin Clinical Trials. New York. Raven Press. 1985.
Hillier. K- (cd.). Advances in Eicosanoid Research, voi. I -4. Boston. MU' Press. 1987-1988.
Isolds. WEM. şi Smith, WL (eds.)-. Prostaglandine şi metaboliţi arahidonaţi. Metode Enzimol. 86:1-705. 1982.
Ixfcr. A.M. şi Gee. MH (eds.): Leucotrienele în funcţia cardiovasculară şi pulmonară. Prog. Clin. Biol. Res. 199:1-270. 1985.
Pacc-Asciak, CR: Spectrele de masă ale prostaglandinelor şi ale produselor înrudite. În Samuelsson. B. şi Paolclli. R. (red.): Adv. Prostaglandine Throm boxane Leukot. Res. 18:1-565. 1989
Rainsford. KD; Anti-Intlammalorvand Medicamente antireumatice, vol. I -3. Boca Raton. FL. CRC Press. 1985.
Robinson. H J. şi Vane. JR (eds.): Prostaglandin Synthetase Inhibitors. New York. Raven Press, 1974.
Rokach. J. (cd.): Leucotriene şi Lipoxigenaze. Amsterdam. Elsevier. 1989.
Ruzicka. T.: Eicosanoizii şi pielea. Boca Raton, FL. CRC Press. 1990.
Schrör. K.. und Sinzinger. H. (eds.): Prostaglandine in Clinical Research: Cardiovascular System, voi. 301. New York. Alan R, Liss, 1989.
Simopoiihis. AP, Kicfr. RR şi Marlin. RF.: Efectele asupra sănătăţii ale acizilor graşi saturaţi poliun din fructele de mare. New York, Academic Press. 1986.
Stansby. ME (ed.): Uleiurile de peşte în nutriţie. New York. Van Nostrand Reinhold. 1990.
Thaler-Duo. IL, dcPaulct. A. C„ şi Paulctli, R.: Icosanoids und Cancer. New York. Raven Press. 1984.
Vane, JR şi O'Grady. J. (eds.): Therapeutic Applications of Prostaglan dins. Boston, Edward Arnold. 1993.
Watkins. WD. Peterson, MB. şi Fletcher. JR (eds.): Prostaglandine în practica clinică. New York. Raven Press, 1989.
Willis, AL (cd.); Handbook of Eicosanoids: Prostaglandins und Related Lipids, voi. 11. Bocu Raton. FL. CRC Press. 1989.
Zor. U.. Naor. Z. şi Danon, A. (eds.): În Braquct, P. (cd.). Leucotriene şi prostanoizi în sănătate şi boală, noi tendinţe în cercetarea lipidelor Mcdiutors, voi. 3. Basel. S. Kurger. 1989.

CHAPTER 25

Proteine, enzime și hormoni peptidici

STEPHEN J. CUTLER ȘI HORACE G. CUTLER

Proteinele sunt esențiale pentru toată materia vie și îndeplinesc numeroase funcții ca componente celulare. Evenimentele celulare fundamentale sunt catalizate de proteine numite enzime, în timp ce alte proteine servesc ca constituenți arhitecturali ai protoplasmei și membranelor celulare. Cele mai importante sunt clasele de hormoni care sunt caracterizați ca proteine sau compuși asemănători proteinelor datorită structurii lor polipeptidice.

Chimia proteinelor, esențială pentru înțelegerea mecanismelor - biologiei moleculare și a modului în care componentele celulare participă la fiziologie, este, de asemenea, cheia pentru anumite aspecte ale chimiei medicinale. O examinare a naturii chimice a proteinelor explică acțiunea acelor agenți medicinali care sunt proteine sau compuși asemănători proteinelor și elucidează proprietățile lor fizico-chimice și biochimice. Aceasta, la rândul său, se referă la mecanismele lor de acțiune. Mai mult, în chimia medicală, interacțiunile medicament-receptor sunt direct legate de relațiile structură-activitate (SAR) și ajută la procesul de proiectare rațională a medicamentelor. Receptorii de medicamente sunt considerați a fi macromolecule, dintre care unele par a fi proteine sau asemănătoare proteinelor.

Tehnologia ADN-ului recombinant (rDNA) [1] a avut un impact dramatic asupra capacității noastre de a produce proteine complexe și polipeptide identice structural cu cele găsite in vivo. Multe dintre proteinele sau polipeptidele endogene au prezentat proprietăți neurotransmițătoare și hormonale care reglează o varietate de procese fiziologice importante. Produsele tehnologice derivate din ADNr utilizate în prezent sunt discutate mai jos în acest capitol.

Deși acest capitol trece în revistă chimia medicinală a proteinelor, include unele enzime, nu numai pentru că multe medicamente afectează sistemele enzimatice și invers, ci și pentru că descoperirile de bază în enzimologie au fost aplicate practic în studiul interacțiunilor medicament-receptor. Prin urmare, este inclusă o introducere de bază în enzime.

HIDROLIZATI DE PROTEINE

În terapie, agenții care afectează volumul și compoziția fluidelor corporale includ diferite clase de produse parenterale. În mod ideal, ar fi de dorit să existe lichide parenterale disponibile care să ofere calorii adecvate și proteine și lipide importante pentru a imita, cât mai aproape posibil, o dietă adecvată. Din păcate, nu este cazul. De obicei, se administrează intravenos suficienți carbohidrați pentru a preveni cetosis și, în unele cazuri, este necesar să se furnizeze surse suplimentare de carbohidrați pe cale venoasă pentru a reduce risipa de proteine. Surse de proteinele sunt puse la dispozitie sub forma de hidro!)- sate proteice, iar acestea pot fi administrate lo induc un echilibru favorabil.

Deficiențele de proteine din alimentația umană sunt uneori tratate cu hidrolizate de proteine. Lipsa proteinelor adecvate poate rezulta din mai multe afecțiuni, dar problema nu este întotdeauna ușor de diagnosticat. Deficiența se poate datora aportului alimentar insuficient, solicitărilor temporare crescute (ca în sarcină), digestiei sau absorbției afectate, disfuncției hepatice, catabolismului crescut sau pierderii de proteine și aminoacizi (cg. în febră, leucemie, hemoragie, intervenție chirurgicală, arsuri, fracturi sau șoc).

Hidrolizat de proteine. Hidrolizatul proteic este o soluție de aminoacizi și oligopeptide cu lanț scurt care reprezintă echivalentul nutritiv aproximativ al cazeinei, lactalbu min. plasmă, fibrină sau altă proteină adecvată din care este derivată prin acid, enzimatic sau altă metodă hidrolitică". Poate fi modificat prin îndepărtarea parțială și restaurarea sau adăugarea unuia sau mai multor aminoacizi. Poate conține dextroză sau alt carbohidrat adecvat pentru perfuzie intravenoasă. Nu mai puțin de 50% din azotul total prezent este sub formă de azot a-amino. Este un lichid transparent gălbui până la roșu-chihlimbar, cu un pH de 4 până la 7.

Preparatele parenterale sunt folosite pentru a menține un echilibru pozitiv de azot la pacienții care prezintă interferențe cu ingestia, digestia sau absorbția alimentelor. Pentru un astfel de pacient, materialul care trebuie injectat trebuie să fie neantigenic și nu trebuie să conțină pirogeni sau peptide cu greutate moleculară mare. Injectarea poate duce la efecte adverse, cum ar fi greață, vărsături, febră, vasodilatație, dureri abdominale, spasme și convulsii, edem la locul injectării, flebită și tromboză. Uneori, aceste reacții se datorează curățeniei inadecvate sau administrării prea rapide.

SOLUȚII DE AMINOACIDI

Soluțiile de aminoacizi conțin un amestec de iminoacizi cristalini esențiali și esențiali, cu sau fără electroliți (ex. Aminosyn, ProCalaininc. Travasol. Novamine). Deși studiile pe cale orală au arătat o comparație între - hidrolizații de proteine și dietele cu aminoacizi liberi.* hidrolizații proteici sunt înlocuiți cu soluții cristaline de aminoacizi pentru administrare parenterală, deoarece aminoacizii liberi

sunt utilizate mai eficient decât peptidele produse prin scindarea enzimatică a hidrolizatelor de proteine.'

PROTEINE ȘI COMPUȘI ASEMENI PROTEINELOR

Chimia proteinelor este complexă, cu multe fațete neînțelese complet. Structura proteinelor este de obicei studiată în chimia organică de bază și. într-o măsură mai mare, în biochimie . dar în scopul acestui capitol sunt rezumate unele dintre cele mai importante subiecte, cu accent pe relațiile cu chimia medicinală. S-au făcut multe progrese în înțelegerea caracteristicilor mai sofisticate ale structurii proteinelor și corelarea acesteia cu proprietățile fizico-chimice și biologice. Odată cu sinteza totală a ribonucleazei în 1969. noi abordări ale studiului SAR printre proteine au implicat sinteza proteinelor modificate .

Multe tipuri de compuși importanți în chimia medicinală sunt clasificate structural ca proteine, inclusiv enzime, antigeni și anticorpi. Numeroși hormoni sunt proteine cu masă relativă scăzută și de aceea sunt numiți proteine *simple* . În mod fundamental, toate proteinele sunt compuse din unul sau mai multe lanțuri polipeptidice; adică. nivelul organizatoric primar al structurii proteinei este lanțul polipeptidic (poliamidă) compus din aminoacizi naturali legați unul de altul prin legături amidice (Fig. 25-l). Proprietățile fizico-chimice și biologice specifice ale proteinelor depind nu numai de natura aminoacizilor specifici și de secvența acestora în cadrul lanțului polipeptidic, ci și de caracteristicile de con- strucție.

Caracteristicile conformaționale ale structurii proteinelor

Așa cum s-a învechit, lanțul polipeptidic este considerat a fi nivelul principal al structurii proteinei, iar plierea lanțurilor polipeptidice într-o structură specifică spiralată este menținută prin interacțiuni de legare de hidrogen (intramoleculare) (Fig. 25-2). Modelul de pliere este nivelul secundar al structurii proteinei. Legăturile de hidrogen intramoleculare implică oxigenii parțial negativi ai grupărilor carbonil amidice și hidrogenii parțial pozitivi ai amidei -NH. Factori suplimentari, cum ar fi legarea ionică între grupările încărcate pozitiv și negativ și legăturile disulfurice, ajută la stabilizarea acestor structuri pliate.

Dispunerea și plierea în interior a lanțurilor încolăcite în straturi determină nivelurile terțiare și superioare ale structurii proteinelor. Un astfel de caracter conformațional final este determinat de diferite tipuri de interacțiuni, în primul rând forțe hidrofobe și, într-o oarecare măsură, legături de hidrogen și pereche de ioni. [4,5] Forțele hidrofobe sunt implicate în multe fenomene biologice asociate cu structura și interacțiunile proteinelor. [6] Lanțurile laterale (grupele R) ale diferiților aminoacizi au fragmente de hidrocarburi care sunt hidrofobe și au tendința minimă de a se asocia cu moleculele de apă, în timp ce moleculele de apă sunt puternic asociate prin legături de hidrogen. Astfel de grupări R hidrofobe au tendința de a se doza unele cu altele, cu excluderea moleculelor de apă, pentru a forma „legături" între diferitele segmente ale lanțului sau

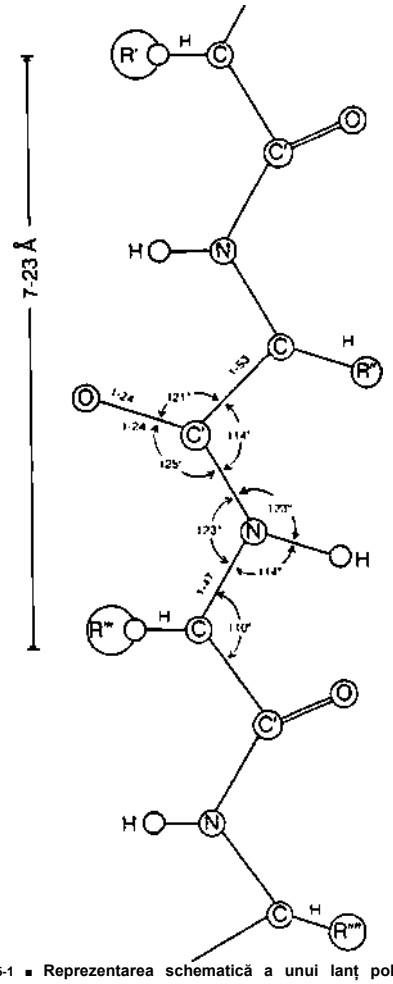


Figura 25-1 ■ Reprezentarea schematică a unui lanț polipeptidic complet extins cu lungimile legăturilor și unghiurile de legătură derivate din structurile cristaline și alte dovezi experimentale. (Din Corey. RB și Pauling, L: Proc R. Soc Lond. Ser. B 141:10. 1953.)

între diferite lanțuri. Acestea sunt adesea denumite *legături hidrofobe , forțe hidrofobe* sau *interacțiuni hidrofobe.*

Studiul structurii proteinelor a necesitat mai multe metode fizico-chimice de analiză. [4] Spectrofotometria ultravioletă a fost aplicată la evaluarea - modificărilor conformaționale pe care le suferă proteinele. Modificările conformaționale pot fi investigate prin reprezentarea directă a diferenței de absorbție a proteinei în diferite seturi de condiții. Analiza cu raze X a fost cea mai utilă în elucidarea structurilor mai multor proteine (cg. mioglobulină și lizozimă). Determinările absolute ale conformității și ale conținutului elicoidal pot fi făcute prin analiza de difracție cu raze X. A fost studiată și rotația optică a proteinelor

rodnic. Rotaţiile .specifice ale proteinelor sunt întotdeauna negative . iar strumului terţiar al proteinei capsidei a imunodeficienţei umane vt (HIV). '

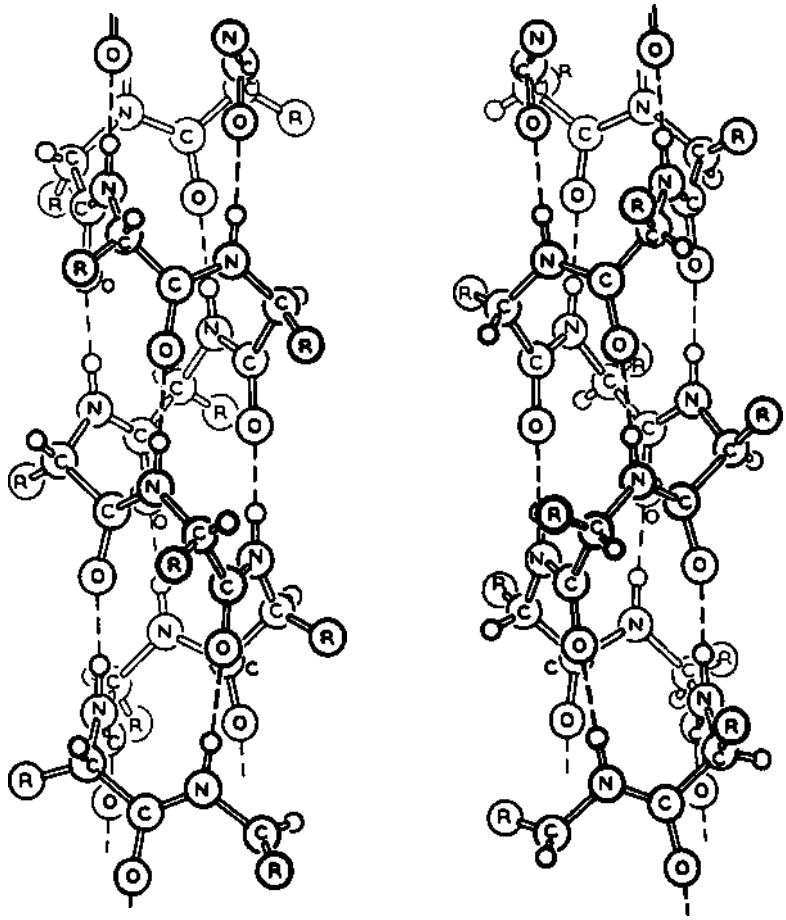


Figure 25-2 • Left-handed and right-handed *a* helices. The R and H groups on the «-carbon atom are in the correct position corresponding to the known configuration of the i-amino acids in proteins. (From Pauling, L., and Corey, R. B.: unpublished drawings.)

modificările extreme ale pH-ului (când proteina este în soluție) și condițiile care favorizează denaturarea (soluții de uree . temperaturi crescute) tind să sporească rotaţia optică negativă. În consecință, se crede că modificările de rotație se datorează modificărilor conformaționale (adică modificări ale structurii proteinelor la nivelurile secundare și superioare de organizare). Dispersia optică rotativă a fost, de asemenea, utilizată pentru a studia modificările conformaționale și diferențele dintre proteinele globulare. În plus, metodologia dicroismului circular a fost implicată în studiile structurale . Forma și mărimea curbelor de dispersie rotativă și a spectrelor circulare de dicroism sunt foarte sensibile la modificări conformaționale; astfel, se pot analiza efectele inhibitorilor enzimatici asupra conformației. Studiile structurale au inclus investigarea structurilor terțiare ale proteinelor în rezonanţa magnetică nucleară de înaltă frecvență (RMN). [7] - * Spectroscopia RMN a fost de folos în studiul interacțiunilor dintre moleculele medicamentoase și prole, cum ar fi enzimele, protcolipidele. si altele. RMN a fost aplicat la studiul legării analogilor de atropină la ai licolinesteraza și interacțiunile care implică l și colinergici și creierul muștei și electroplaxul torpilelor.'“ Nb a fost, de asemenea, utilizat în determinarea

Factori care afectează structura proteinelor

Condițiile care promovează hidroliza legăturii amidice afectează structura proteinei (vezi sub titlul. Drolizați de proteină l, mai sus). Conformația foarte ordonată a proteinei poate fi dezorganizată (fără hidroliza legăturilor am) și, în acest proces, activul biologic al proteinei.

este pierdut. Acest proces, denumit în mod obișnuit *denaturare,* implică - desfășurarea lanțurilor polipeptidice, pierderea conformației native a proteinei și dezorganizarea structurii ordonate unic, fără scindarea legăturilor covalente (de exemplu albumina de ou gătită). Ruperea - legăturilor disulfurice native este de obicei considerată o schimbare mai extinsă și mai drastică decât denaturarea. Criteriile de detectare a denaturarii presupun detectarea -SH-ului mascat anterior. imidazol şi -NH; grupuri; solubilitate scăzută; susceptibilitate crescută la acțiunea enzimelor proteolitice: scăderea constantă a difuziei și creșterea vâscozității soluției proteice : pierderea activității enzimatice dacă proteina este o enzimă: și modificarea proprietăților antigenice.

Purificare și clasificare

S-ar putea spune că este de modă veche să se clasifice proteinele în conformitate cu următorul sistem, deoarece s-au făcut atât de multe progrese în înțelegerea structurii proteinelor. Cu toate acestea. este prezentată o schiță a acestui sistem de clasificare, deoarece termenii folosiți se găsesc încă în literatura farmaceutică și medicală. Tabelul 25-1 include clasificarea și caracterizarea proteinelor simple. Înainte de clasificare . materialul proteic trebuie purificat pe cât posibil . care este o sarcină foarte provocatoare. Mai multe criterii sunt utilizate pentru a determina homomolecularitatea, inclusiv cristalinitatea, solubilitatea constantă la o temperatură dată, solvenții indiferenți la presiunea osmotică, viteza de difuzie, mobilitatea electroforetică, constanta dielectrică, analiza chimică, spectrofotometria și cuantificarea antigenității. Metodologia de purificare - este complexă; procedurile pot implica diverse tehnici de cromatografie (coloană), electroforeză, ultracentrifugare . si altele. Cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC) a fost aplicată la separarea peptidelor (de exemplu, purificarea unor peptide hipotalamice printr-o combinație de metode cromatografice, inclusiv HPLC).' [2] - [11]

Proteinele conjugate conțin o componentă structurală neproteică în plus față de restul proteic, în timp ce proteinele simple conțin doar lanțul polipeptidic al unităților de aminoacizi. Nucleoproteinele sunt proteine conjugate care conțin acizi nucleici ca componente structurale. Glicoproteinele sunt vehicule

proteine conjugate care conțin bohydratc (de exemplu, tiroglobul ulin). Fosfoproteinele conțin fragmente fosfat (de exemplu, cazeină). Lipoproteinele sunt purtătoare de lipide. Mctalloprotcinele au ceva metal legat. Cromoproteinele, cum ar fi hemoglobina sau citocromul, au o parte cronforică.

Proprietățile proteinelor

Clasificarea din Tabelul 25-1 se bazează pe proprietățile de solubilitate . Proteinele fibroase sunt insolubile în apă și foarte rezistente la hidroliza de către enzimele proteolitice: colagenii, elastinele și keratinele sunt în această clasă. Proteinele globulare (albumine, globuline, histone și protamine) sunt relativ solubile în apă ; sunt, de asemenea, solubile în soluții apoase care conțin săruri, acizi, baze sau etanol. Enzimele, proteinele purtătoare de oxigen și hormonii proteici sunt proteine globulare.

O altă caracteristică importantă a proteinelor este comportamentul lor amfoteric. În soluție, proteinele migrează într-un câmp electric. iar direcția și viteza de migrare sunt o funcție a sarcinii electrice nete a moleculei de proteină, care, la rândul său, depinde de pH-ul soluției. Punctul izoelectric este valoarea pH-ului la care o anumită proteină nu migrează într-un câmp electric: este o constantă pentru orice proteină dată și poate fi folosită ca indice de caracterizare. Proteinele diferă în ceea ce privește rata de migrare și punctele lor izoelectrice. Analiza electroforetică este utilizată pentru a determina puritatea și pentru estimarea cantitativă, deoarece proteinele diferă în mobilitatea electroforetică la orice pH dat. [4]

Deoarece sunt ionice în soluție, proteinele se leagă cu ionii și anionii pisica în funcție de pH-ul mediului. Uneori, se formează săruri complexe și are loc precipitarea (de exemplu, acidul tricloracetic este un agent de precipitare pentru proteine și este utilizat pentru soluțiile de deproteinizare).

Proteinele posedă proprietăți chimice caracteristice grupurilor lor funcționale componente, dar în starea nativă, unele dintre aceste grupuri sunt „îngropate" în structura proteinei terțiare și pot să nu reacționeze ușor. Anumite proceduri de denaturare pot expune aceste funcții și le pot permite să răspundă la reactivii chimici obișnuiți (de exemplu, o grupare -NH expusă poate fi acetilată de cetenă; -CO;H poate fi scris cu diazomcthanc).

TABLE 25-1 Simple (True) Proteins

Class	Characteristics	Occurrence
Albumins	Soluble io wulcr, coagulable by heal and reagents	Egg albumin, lactalbumin, serum albumin, leucosin of wheat. lcgtimelin of legumes
Globulins	Insoluble in water, soluble in dilute salt solution, coagulable	Bdcslin of plants, vitelline of egg, scrum globulin, lacmgluhuhn, amandin of almond*, myosin of muscles
hohmmes	Insoluble in water or alcohol, soluble in 60-KO3 alcohol, not coagulable	Found only in plants (e.g.. gliadin of wheat, hordcin of barley, zein of com. and wcalin of rye)
Glutelins	Soluble only in dilute acids or bases, coagulable	Found only in plants (e.g.. glutenin of wheal undoryzenin office)
Protamines	Soluble in water or ammonia, strongly alkaline, not coagulable	Found only in the sperm of fish (e.g.. salmine from salmon)
Histones	Soluble in water, but not in ammonia, predominantly basic, not coagulable	Globin of hemoglobin, nucleoi.istonc from nucleoprotein
Albuminoids	Insoluble in all solvents	In kcratm of hair, nails, and feathers; collagen of connective tissue; chnndrin of cartilage; fibroin of silk: and spongin of sponges

Color Testa și diverse metode de separare și identificare

Proteinele răspund la următoarele teste de culoare: *(a)* biuret, de la roz până la violet, cu un exces de alcali și o cantitate mică de sulfat de cupru: *(b)* ninhidrina, de culoare albastră la fiert cu ninhidrin (hidrat de triketohidrinden), care este intensificată de prezența piridinei; *(c)* testul Millon pentru tirozină, o culoare roșu cărămiziu sau precipitat atunci când este fiert cu nitrat de mercur într-un exces de acid azotic; *(d)* Testul Hopkins-Cole pentru triptofan, o zonă violetă cu o sare de acid glioxilic și stratificată peste acid sulfuric; și *(e)* test xantoproteic, o zonă portocalie strălucitoare atunci când o soluție în acid azotic concentrat este stratificată sub amoniac. Aproape toți așa-numiții reactivi alca loidali vor precipita proteinele în soluție ușor acidă .

Identificarea calitativă a aminoacizilor găsiți în proteine și alte substanțe a fost simplificată mult prin aplicarea tehnicilor cromatografice pe hârtie la hidrolizatul adecvat al proteinelor și al substanțelor înrudite. Tehnicile de degradare a membrelor terminale pentru detectarea aranjamentelor secvențiale ale reziduurilor de aminoacizi din polipeptide (proteine, hormoni, enzime etc.) au fost dezvoltate într-un grad atât de mare cu ajutorul cromatografiei pe hârtie, încât pot fi utilizate mostre foarte mici de polipeptide. Aceste tehnici, împreună cu metodele statistice, au condus la elucidarea secvențelor de aminoacizi din oxitocină, vasopresină, insulină, hipertensină, glucagon, corticotropine și altele.

Cromatografia cu schimb de ioni a fost aplicată la analiza proteinelor și la separarea aminoacizilor. Principiile cromatografiei cu schimb de ioni pot fi aplicate la proiectarea analizoarelor automate de aminoacizi cu - instrumente de înregistrare adecvate. [4] Cromatografia în strat subțire uni sau bidimensională a fost utilizată pentru a realiza separări care nu sunt posibile cu cromatografia pe hârtie. O altă metodă de separare a aminoacizilor și proteinelor implică o procedură analitică bidimensională care utilizează electroforeza într-o dimensiune și cromatografia de partiție în cealaltă. Aplicabilitatea HPLC a fost notă mai sus. [1'13]

Produse

Gelatina, NF. Gelatina, NF. este o proteină obținută prin hidroliza parțială a colagenului, un albuminoid găsit în oase, piele, tendoane, cartilaje, copite și alte țesuturi animale. Produsele par a fi de mare varietate, iar din punct de vedere tehnic, materia primă trebuie selectată în funcție de scopul propus (Tabelul 25-2). Acest lucru se datorează faptului că colagenul

TABELUL 25-2 Produse proteice importante din punct de vedere farmaceutic

Nume *Nume proprietar*	Category
Acid farmaceutic (agent de încapsulare: agent de suspendare: liant pentru tablete și agent de acoperire)	
Hemostatic local	
Gelatin, NF	
Gelatin film, absorbable. *USP Gelfilm*	
Gelatin sponge, absorbable. USP *Celfoam. Surgiform*	Local hemostatic

este de obicei însoțită în natură de elastină și. în special, mucoizi precum condromucoidul, care intră în produs în cantitate mică. Materiile prime pentru gelatina oficială și cea folosită în general pentru alimentație sunt piei de vițel sau de porc și oase. Oasele sunt mai întâi tratate cu acid clorhidric pentru a elimina compușii de calciu și apoi sunt digerate cu var pentru o perioadă prelungită, care solubilizează majoritatea celorlalte impurități. Colagenul destul de pur este extras cu apă fierbinte la un pH de aproximativ 5,5. iar soluția apoasă de gelatină este concentrată, filtrată și răcită până la un gel rigid. Pieile de vițel sunt tratate aproximativ în același mod, dar celor de la porci nu li se administrează niciun tratament cu var. Produsul derivat dintr-un precursor tratat cu acid este cunoscut sub numele de tip A și prezintă un punct izoelectric între pH 7 și 9; cel pentru care se utilizează alcalii este cunoscut ca tip B și prezintă un punct izoelectric între pH 4,7 și 5. Rezistența minimă a gelului este că o soluție de 1% menținută la 0°C timp de 6 ore nu trebuie să prezinte un flux perceptibil atunci când recipientul este răsturnat.

Gelatina se găsește în foi, mărunțișuri, fulgi sau pulbere grosieră. Este albă sau gălbuie, are un miros și un gust ușor, dar caracteristic, și este stabilă în aer uscat, dar supusă descompunerii microbiene atunci când este umedă sau în soluție. Este insolubil în apă rece, dar se umflă și se înmoaie atunci când este scufundat și absoarbe treptat de 5 până la 10 ori greutatea proprie de apă. Se dizolvă în apă fierbinte pentru a forma o soluție coloidală: se dizolvă și în acid acetic și în glicerină diluată fierbinte. Gelatina este de obicei albită cu dioxid de sulf, dar medicamentul nu trebuie să aibă peste 40 de părți per milion de dioxid de sulf. Se face totuși o condiție pentru fabricarea capsulelor sau pilulelor, care pot avea adăugate culori certificate, pot conține până la 0,15% dioxid de sulf și pot avea o rezistență mai mică a gelului.

Gelatina este utilizată la prepararea capsulelor, la acoperirea tabletelor și. cu glicerină, ca vehicul pentru supozitoare . De asemenea, a fost folosit ca vehicul atunci când se dorește o absorbție lentă pentru medicamente. Când este dizolvată în apă, soluția devine oarecum vâscoasă, iar în cazuri de șoc, aceste soluții pot fi folosite pentru a înlocui pierderea volumului sanguin. În prezent, această înlocuire este realizată mai eficient cu plasmă de sânge, care este mai sigur de utilizat. În afecțiunile hemoragice, uneori se administrează intravenos pentru a crește coagularea sângelui sau se aplică local pentru tratamentul rănilor.

Cea mai importantă valoare în terapie este ca aliment ușor de digestat și adjuvant. În special, nu reușește să furnizeze nici un triptofan și lipsește cantități adecvate de alți aminoacizi esențiali; aproximativ 60% din totalul aminoacizilor constau din glicină și proline. Cu toate acestea, atunci când este suplimentat, este foarte util în diferite forme de malnutriție , hiperaciditate sau ulcer gastric, convalescență și dietele generale ale bolnavilor. Este util în special în prepararea formulelor de lapte modificate pentru hrănirea sugarilor.

Film de gelatină, absorbabil, USP. Filmul de gelatină, capabil de absorbție (Gelfilm), este un steril, neantigenic. film de gelatină absorbabil, insolubil în apă . Filmele de gelatină sunt preparate dintr-o soluție de combinație gelatină-formaldehidă special preparată , prin întindere pe plăci și uscare la umiditate și temperatură controlate. Folia este disponibilă sub formă de foi galbene deschise, transparente, fragile, cu grosimea de 0,076 până la 0,228 mm. Deși sunt insolubile în apă, devin cauciucoase după ce au stat câteva minute în apă.

Burete cu gelatina, absorbabil, USP. Burete de gelatină absorbabil (Gelfoam. Surgifoam) este un burete steril, absorbabil, insolubil în apă, pe bază de gelatină, care este un burete ușor, aproape alb, fără elasticitate. lough, matrice poroasă. Este stabil la căldură uscată la 150'C timp de 4 ore. Absoarbe de 50 de ori greutatea proprie de apă sau de 45 de ori sânge integral oxalat.

Se absoarbe în 4 până la 6 săptămâni când este folosit ca burete chirurgical. Când se aplică topic pentru controlul sângerării capilare, trebuie umezit cu soluție sterilă izotonică de clorură de sodiu sau cu soluție de trombină.

Veninuri. Soluția de venin de Cobra (Naja), din care au fost îndepărtate principiile hemotoxice și proteolitice, a fost creditată cu virtuți datorită toxinelor sale și a fost injectată intramuscular ca analgezic nenarcotic în doze de 1 mL/zi. Soluția de venin de șarpe din moc de apă este utilizată subcutanat în doze de 0,4 până la 1,0 ml ca hemostatic în epistaxis recurent și purpură trombocitopenică și ca profilactic înainte de extracția dentară și procedurile chirurgicale minore. Stypven. de la vipera Russell, este utilizat

local ca hemostatic și ca agent tromboplastic în testul Quick-ul de timp de coagulare modificat. Vcn-Apis. veninul purificat și standardizat de la albine, este furnizat în concentrații gradate de 32, 50 și 100 de unități de înțepătură de albine. Se administrează local în artrita acută și cronică, miozită și nevrite.

Veninul de broaște, caeruleină. izolat de porcul cu ochi roșii *Agalychnis caHidryas* imită efectele colecistokininei și a fost utilizat în proceduri de radiografie pentru a contracta vezica biliară. În plus, sauvaginc. un anxiolitic, a fost izolat din *A. callidtyas.* În cele din urmă, bombesin, o peptidă cu 14 aminoacizi care posedă și proprietăți anxiolitice . a fost izolat de broasca europeană cu burtă de foc. Deși nu este o listă completă a peptidelor izolate din broaște, acestea oferă o perspectivă asupra mecanismelor de apărare antice pe care le posedă aceste reptile și a posibilității de exploatare pentru utilizări precum analgezice, antimicrobiene (în special împotriva organismelor rezistente) și agenți cardiovasculari.

Nucleoproteine. Nucleoproteinele menționate mai sus se găsesc în nucleele și citoplasma tuturor celulelor. Ele pot fi deproteinizate prin mai multe metode. Compușii care apar în drojdie sunt tratați de obicei prin măcinare cu o soluție foarte diluată de hidroxid de potasiu, adăugarea de acid picric în exces și precipitarea acizilor nucleici cu acid clorhidric, lăsând proteina în soluție. Acizii nucleici sunt purificați prin dizolvarea în hidroxid de potasiu diluat, filtrare . acidificând cu acid acetic, iar în final precipitând cu un mare exces de etanol.

Nucleoproteinele găsite în nucleul celulelor eucariote includ o varietate de enzime, cum ar fi polimerazele ADN și ARN (implicate în sinteza acidului nucleic), nucleaze (implicate în scindarea hidrolitică a legăturilor nucleotide), izomeraze și altele. Nucleul celulelor eucariote conține, de asemenea, proteine specializate, cum ar fi tubulina (implicată în formarea fusului mitotic înainte de mitoză) și histonele. Histonele sunt proteine bogate în aminoacizii de bază arginină și lizină, care împreună formează o pătrime din reziduurile de aminoacizi. Histonele se combină cu ADN-ul dublu-helicol încărcat negativ pentru a forma complexe care sunt ținute - împreună prin interacțiuni electrostatice. Pachetul Histones și

ordonează ADN-ul în unități structurale numite *nucleozomi.* Din cauza volumului enorm de cercetări asupra histonelor, cititorul este încurajat să evalueze Lista de lecturi selectate furnizată la sfârșitul acestui capitol.

ENZIME

Proteinele care au proprietăți catalitice sunt numite *enzime* (adică enzimele sunt catalizatori biologici de natură proteică). Unele enzime au reactivitate catalitică completă per se: acestea sunt considerate proteine simple deoarece nu au o porțiune neproteică. Alte enzime sunt proteine conjugate, iar componentele structurale non-protcine sunt necesare pentru reactivitate. Ocazional, enzimele necesită ioni metalici. Deoarece enzimele sunt proteine sau proteine conjugate, revizuirea generală a studiilor structurale proteinelor prezentate mai sus în acest capitol (de exemplu, conformația și denaturarea proteinelor) este fundamentală pentru următoarele subiecte. Condițiile care afectează denaturarea proteinelor au de obicei un efect negativ asupra activității enzimei.

Enzimologia generală este discutată eficient în numeroase tratate standard, iar una dintre cele mai concise discuții apare în lucrarea clasică a lui Ferdinand, [1, 1] care include recenzii despre structura și funcția enzimelor, bioenergetică și cinetică și ilustrații adecvate cu un total de 37 de enzime selectate din cele șase clase majore. Pentru studii de bază suplimentare de enzimologie, cititorul ar trebui să se refere la această monografie clasică și la o revizuire cuprinzătoare a acestui subiect. [15]

Relația dintre structură și funcție

Koshland" [1] a revizuit concepte privind corelațiile conformației proteinelor și flexibilității conformaționale a enzimelor cu cataliza enzimatică . - modificări conformaționale sub influența moleculelor mici Acest lucru nu înseamnă că toate proteinele trebuie să fie flexibile și nici nu înseamnă că enzimele conformaționale flexibile trebuie să sufere modificări conformaționale atunci când interacționează cu toți compușii. (în mod imaginabil, hormonii ca regulatori funcționează conform mecanismului de mai sus de afectare a structurii proteinelor.) Așa-numitele enzime flexibile pot fi distorsionate conformațional de molecule numite în mod clasic *inhibitori.* Astfel de inhibitori pot induce proteina să sufere modificări conformaționale, perturbând funcțiile catalitice sau funcția de legare a enzimei. În acest sens, este demn de remarcat modul în care lucrările lui Bellcau [17] și teoria perturbației moleculare a acțiunii drogurilor se leagă de studiile lui Koshland prezentate mai sus în acest manual.

Dovezile continuă să susțină explicația catalizei enzimatice pe baza situsului activ (centrul reactiv) al reziduurilor de aminoacizi, care este considerat a fi acea regiune relativ mică a suprafeței macromoleculare a enzimei implicată în cataliză. În cadrul acestui sit, enzima are grupe funcționale poziționate strategic (de la lanțurile laterale ale unităților de aminoacizi) care participă în mod cooperant la acțiunea catalitică." [1]

Unele enzime au specificitate absolută pentru un singur substrat ; altele catalizează un anumit tip de reacție la care sunt supuși compușii varius. În cel din urmă, se spune că enzima are *specificitate relativă.* Cu toate acestea, în comparație cu alte catalize, enzimele sunt remarcabile în specificitatea lor pentru anumite substraturi." Proprietățile fizice, chimice, conformaționale și configurationale ale substratului determină complementaritatea acestuia cu centrul reactiv al enzimei. Prin urmare, aceste date determină dacă un anumit compus satisface specificitatea unei anumite enzime. dar când enzima este o proteină conjugată cu un fragment de coenzimă, natura coenzimei contribuie la caracteristicile de specificitate.

În unele cazuri, centrul activ al enzimei este aparent complementar cu molecula substratului într-o configurație tensionată, corespunzând complexului „activat" pentru reacția catalizată de enzimă. Molecula de substrat este atrasă de enzimă, iar forțele de atractie o determină să asume reacția chimică modificată care favorizează tulpina transformată; adică enzima scade necesarul de energie de activare a reacţiei în aşa măsură încât reacţia se desfăşoară ap

mult mai rapid decât ar fi în absența enzimei. Dacă enzimele ar fi întotdeauna complet complementare cu substraturile, atunci nicio altă moleculă nu ar fi de așteptat să concureze cu succes cu substratul în combinație cu enzima, care în acest sens ar avea un comportament similar cu anticorpii. Ocazional, totuși, o enzimă complementară unei molecule de substrat tensionate atrage o moleculă care seamănă mai puternic cu moleculă de substrat tensionată; de exemplu, hidroliza nf benzoil-l.-lirozilglicineamida este practic inhibată de o cantitate egală de benzoil-D-tirosilglicineamidă. Acest exemplu ilustrează un tip de activitate anlimetabolită.

Mai multe tipuri de interacțiuni contribuie la formarea complexelor enzimă-substrat: atracții între grupările încărcate (ionice) de pe proteină și substrat, legături de hidrogen, forțe hidrofobe (tendința fragmentelor de hidrocarburi ale lanțurilor laterale de reziduuri de aminoacizi de a se asocia cu grupările nepolare ale substratului într-un mediu acvatic). și forțele de la Londra (interacțiuni dipol induse).

Multe studii de specificitate enzimatică au implicat enzime proteolitice (proteaze). Specificitatea configurațională poate fi exemplificată prin aminopeptidaza care scindează L-leucilglicilglicina, dar nu afectează o-leucilglicilglicina. n-Ab nilglicilglicina este scindată lent de această enzimă. Aceste fenomene ilustrează semnificaţia faptelor sterice; În centrul activ al aminopeptidazei, apropierea de abordare afectează cinetica reacției.

Ne putem imagina cu ușurință cât de dificil este să studiezi reactivitatea enzimelor pe o bază de grup funcțional, deoarece mecanismul de acțiune a enzimelor este atât de complex. [1] " Cu toate acestea. grupul -SH se găsește probabil în mai multe enzime ca grup funcțional decât în celelalte grupări polare. În sonic

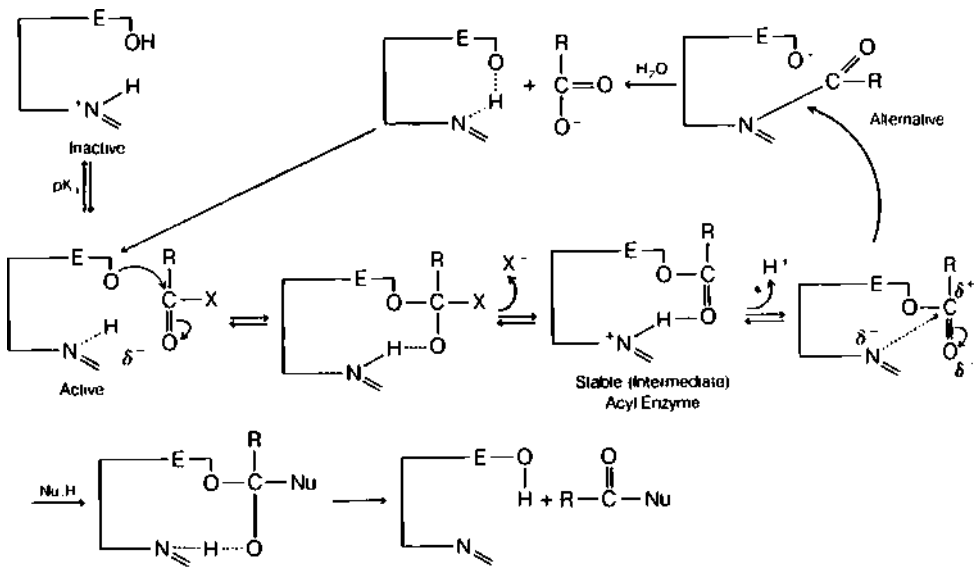


Figure 25-3 ■ Proposed generalized mechanism for enzyme-catalyzed hydrolysis of R—C —X.

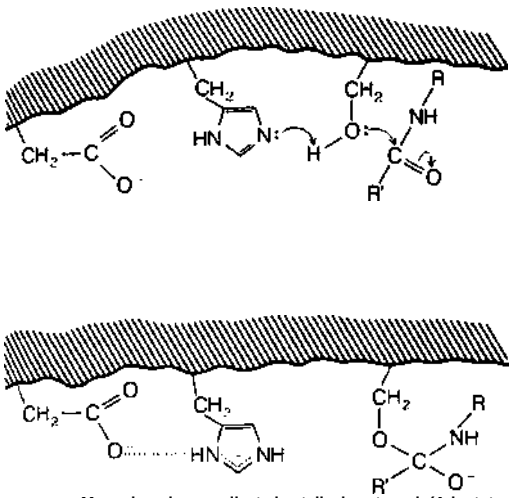


Figura 25-4 ■ **Mecanismul generalizat al catalizei proteazei. (Adaptat din Chern. Eng. News. 16 apr. 1979, p. 23.)**

enzime (de exemplu ureaza), grupurile SH mai puțin disponibile sunt necesare pentru activitatea biologică și nu pot fi detectate prin testul nitroprusiatului, care este utilizat pentru a detecta grupările SH liber reactive.

O grupare -OH liberă a reziduului tirozil este necesară pentru activitatea pepsinei. Atât -OH al serinei, cât și porțiunea de imid azol a histidinei par a fi părți necesare ale centrului activ al anumitor enzime hidrolitice, cum ar fi tripsina și chimotripsina, și furnizează forțele electrostatice implicate într-un mecanism propus (Fig. 25-3). în care E desemnează enzimă, iar celelalte simboluri sunt de la sine înțelese. (Au fost propuse mecanisme alternative; [15] esterificare și hidroliză au fost studiate pe larg de ML Bender (vezi *Journal of the American Chemical Society* 79:1258, 1957; 80:5338. 1958; 82:1900. I960; 86:37304, DM1963704, DM1963704, revizuit). studii privind structura și mecanismul chimotripsinei [vezi *Accounts of Chemical Re search 9:145*].)

Aceste două grupe (ic„ -OH și = NH) ar putea fi localizate pe lanțuri peptidice separate în enzimă, atâta timp cât structura tridimensională specifică formată în timpul activării zimogenului le apropie suficient pentru a forma o legătură de hidrogen. Polarizarea structurii rezultate ar face ca oxigenul serinei să fie agentul nucleofil care atacă funcția carbonil a substratului.

plexul este stabilizat prin „schimbul" simultan al legăturii de hidrogen de la oxigenul serinic la oxigenul carbonil al substratului.

Enzima acilată intermediară este scrisă cu protonul pe azotul imidazol. Reacția de deacilare în implică pierderea acestei sarcini pozitive simultan cu atacul reactivului nucleofil (abreviat Nu:H).

Roberts [211] a folosit azot-15 ([15] N) RMN pentru a studia mecanismul -catalizei proteazei. Un rezumat schematic al mecanismului generalizat este reprezentat în Figura 25-4. se concluzionează că azotul terțiar Nl al unității de histidină din centrul reactiv al enzimei deprotonează hidroxilul unității de serină vecină și simultan oxigenul hidroxil exercită un atac nucleofil asupra carbonului carbonil al substratului amidic, așa cum este prezentat în schemă. Este implicat un intermediar tetraedric, iar gruparea carboxilat a unității de aspartat (a treia grupare funcțională din centrul reactiv) stabilizează ionul imidazoliu în curs de dezvoltare prin legături de hidrogen la hidrogenul N-3. În cele din urmă, descompunerea intermediarului tetraedric anionic către formarea produsului (amină și serină acilată) este promovată prin protonarea prealabilă a azotului amidic de către gruparea imidazolium.

O posibilă cale alternativă la deacilare ar implica atacul nucleofil al azotului imidazol asupra legăturii esterice nou formate a intermediarului acil postulat . conducând la formarea acil imidazolului. Acesta din urmă este instabil în apă, hidrolizând rapid pentru a da produsul și enzima activă regenerată.

Reacția unui alchil fosfat în schema poate fi scrisă într-un mod complet analog, cu excepția faptului că enzima fosforilată rezultată ar fi mai puțin susceptibilă la deacilare prin atac nucleofil. Schema diagramă din Figura 25-5 a fost propusă pentru a explica funcția situsului tiol ester activ al papainei. Acest sit ester este format și menținut prin energia de pliere a moleculei de enzimă (proteină).

Zimogeni (proenzime)

Zimogenii, numiți și *proenzime,* sunt precursori de enzime. Se spune că aceste proenzime sunt activate atunci când sunt transformate în enzimă. Activarea implică de obicei acțiune catalitică a unei enzime proteolitice. Ocazional, activatorii efectuează doar o reorganizare a structurii terțiare -(conformație) a proteinei astfel încât grupurile implicate în centrul reactiv să devină funcționale (adică nemascate).

Sinteza și secreția de enzime

Proteine exportabile (enzime), cum ar fi amilaza, ribonucleaza . chimotripsină (ogen). tripsină (ogen). si insulina.

arc sintetizat pe ribozomi. Ele trec prin membrana reticulului endoplasmatic în cisleme și direct într-o structură veziculoasă netedă, care efectuează -transportul ulterioar. Ele sunt în cele din urmă stocate în formă foarte concentrată în granule legate de membrană numite *granule zymo gen.* -Conținutul de proteine exportabile al granulelor de zimogen poate atinge o valoare de 40% din proteina totală a celulei glandei. În secvențele enzimatice de mai sus, proteina exportabilă (enzima) nou sintetizată nu este liberă în (suva celulară. Enzimele digestive exportabile stocate sunt eliberate în mediul extracelular, iar hormonii în capilarele adiacente. Eliberarea acestor proteine este inițiată de inductori specifici. De exemplu, agenți colinergici (dar nu și agenții colinergici (dar nu, efectul epinefrină amilază și diCa, amilaza) sau altele în mediu, nivelurile crescute de glucoză stimulează secreția de insulină și așa mai departe. Această eliberare a enzimelor de rezervă și a hormonilor este complet independentă de procesul de sinteză, atâta timp cât rezervele din granule nu sunt epuizate. lumenul glandei.

Clasificare

Există diferite sisteme de clasificare a enzimelor. Sistemul Uniunii

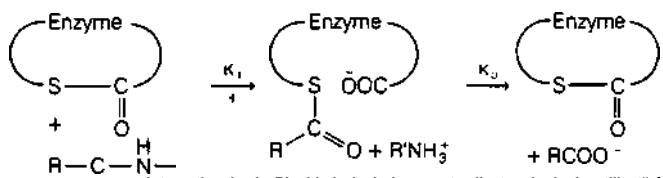


figure 25-5 ■ **Proposed scheme for the action of papain.**

Internaționale de Biochimie include o parte din terminologia utilizată în literatura de chimie medicinală și, în multe cazuri, termenii se explică de la

sine . De exemplu, transferazele catalizează transferul unei grupări (de exemplu, metiltransferaza); hidrolazele catalizează reacţiile de hidroliză (de exemplu, esterazele şi amidazele); iar liazele catalizează îndepărtarea nehidrolitică a grupărilor, lăsând duble legături. Există, de asemenea, oxidoreductaze, izomeraze şi ligaze. Alte sisteme sunt uneori folosite pentru clasificarea şi caracterizarea enzimelor, iar următorii termeni sunt întâlniţi frecvent : *lipază, peptidază, protează, fosfatază, kinază, sintetază , dehidrogenază, oxidază* şi *reductază.*

Produse

Produsele enzimatice importante din punct de vedere farmaceutic sunt enumerate în Tabelul 25-3.

Pancreatină, USP. Pancreatina (Panteric) este o substanţă obţinută din pancreasul proaspăt al porcului sau al bouului şi conţine un amestec de enzime, în principal amilaza pancreatică (amilopsină), protează şi lipaza pancreatică (steapsina). Acesta converteşte de cel puţin 25 de ori greutatea ei a standardului de referinţă al amidonului de cartofi USP în carbohidraţi solubili şi nu mai puţin de 25 de ori greutatea sa de cazeină în proteoze. Pancreatina cu putere digestivă mai mare poate fi adusă la acest standard prin amestecare cu lactoză, zaharoză care nu conţine mai mult de 3,25% amidon sau pancreatină cu putere digestivă inferioară. Pancreatina este o pulbere amorfă de culoare cremă, cu un miros slab, caracteristic, dar nu jignitor. Se dizolvă lent, dar incomplet în apă şi este insolubil în alcool. Acţionează cel mai bine în medii neutre sau slab alcaline, iar acidul sau alcaliul excesiv îl fac inert. Pancreatina poate fi preparată prin extragerea glandei proaspete cu alcool 25% sau cu apă şi precipitarea ulterior cu alcool.

Pe lângă enzimele menţionate, conţine nişte gen tripsino. care poate fi activat de enterokinaza intestinală: motripsinogen chi. care este convertit de tripsină în chimotrip sin; şi carboxipeptidasc.

Pancreatina este utilizată în mare măsură pentru predigestia alimentelor şi pentru prepararea hidrolizatelor. Valoarea enzimelor sale pe cale orală trebuie să fie foarte mică, deoarece sunt digerate de pep sin şi acid din stomac, deşi unele dintre ele pot scăpa în intestine fără modificări. Chiar dacă sunt protejate de învelişuri enterice, este îndoielnic că ar putea fi de mare ajutor în digestie.

Tripsină cristalizată, USP. Tripsina cristalizată într-o enzimă proteolitică cristalizată dintr-un extract din glanda pancreas a bouului. *Bos se batjocoreşte.* Apare sub formă de pulbere albă până la alb gălbui, inodor, cristalin sau amorf, iar 500.000 de unităţi de tripsină USP sunt solubile în 10 ml de apă sau soluţie salină TS.

Tripsina a fost utilizată pentru mai multe afecţiuni în care activităţile sale proteolitice ameliorează anumite staler inflamatorii, lichefiază sputa tenace şi aşa mai departe. Cu toate acestea, se întâlnesc multe reacţii secundare, în special atunci când este utilizat parental . care atenuează utilizarea acestuia.

Pancrelipaza, USP. Pancrelipa.se (Cotazym) are o acţiune lipolitică mai mare decât alte preparate cu enzime pancreatice . Prin urmare, este folosit pentru a ajuta la controlul steatoreei şi a altor afecţiuni în care insuficienţa pancreatică afectează digestia grăsimilor din dietă.

Chimotripsină, USP. Chimotripsina (Chymar) este extrasă din pancreasul mamiferelor şi este utilizată în chirurgia cataractei. O soluţie diluată este utilizată pentru a iriga camera posterioară a ochiului pentru a dizolva filamentele fine care susţin cristalinul.

Dornase Alpha, USP. Domasc alfa (Pulmozymel na soluţie înalt purificată de deoxiribo nuclează umană recombinantă 1 (rhDNAza). Este indicat pentru utilizare în fibroza chistică datorită capacităţii sale de a lichefia eficient secreţiile din plămâni. Realizează acest lucru prin scindarea ADN-ului extracelular în spută purulentă şi reducerea vâscozităţii şi elasticităţii - secretiei.

Hialuronidază pentru In/ecţie, USP. Hialuronidază pentru injecţie (Alidase. Wydasc) este un steril, uscat. produs enzimatic solubil preparat din testicule de mamifere şi capabil să hidrolizeze mucopolizaharidul acidului hialuronic. Conţine nu mai mult de 0,25 *pg* de tirozină pentru fiecare unitate USP hial uronidază. Hialuronidază în soluţie trebuie păstrată la frigider. Acidul hialuronic, o componentă esenţială a ţesuturilor, limitează răspândirea fluidelor şi a altor materiale extracelulare şi, deoarece enzima distruge acest acid, fluidele injectate şi alte substanţe tind să se răspândească mai departe şi mai rapid decât în mod normal atunci când sunt administrate cu această enzimă. Hialuron idaza poate fi utilizată pentru a creşte răspândirea şi absorbţia consecventă a soluţiilor hipodcrmoclitice; a difuza o estetică locală. în special în blocarea nervilor; şi pentru a creşte difuzia şi absorbţia altor materiale injectate, cum ar fi penicilina . De asemenea, îmbunătăţeşte anestezia locală în intervenţia chirurgicală a ochiului

și este util în glaucom deoarece provoacă o scădere temporară a presiunii intraoculare.

Hialuronidaza este practic netoxică, dar trebuie avută prudență în prezența infecției deoarece enzima poate determina răspândirea unei infecții locale, prin același mecanism. Nu trebuie injectat niciodată într-o zonă infectată. Sensibilitatea la medicament este rară.

Activitatea hialuronidazei este determinată prin măsurarea reducerii turbidității unui substrat de hialuronidat nativ și a anumitor proteine sau prin măsurarea reducerii vâscozității unei soluții tampon de hialuronidat de sodiu sau de potasiu. Fiecare producător își definește produsul în unități de turbiditate sau vâscozitate, dar valorile nu sunt aceleași, deoarece măsoară proprietăți diferite ale enzimei.

Injecție cu imiglucerază. Injecția cu imiglucerază (Cerezyme) este o formă de glucocerebrosida.se placentară umană din care au fost îndepărtate reziduurile terminale de manoză. Acest produs este produs prin tehnologie recombinantă
și este utilizat pentru a trata boala Gaucher de tip 1, deoarece capacitatea sa de a hidroliza glucocerebrozidul previne acumularea acestei lipide în organe și țesuturi.

Sutilains, USP. Sulilains (Travase) este o enzimă proteolitică obținută din culturi de *Bacillus subtilis* și utilizată pentru a dizolva țesutul necrotic care apare în umflăturile de gradul doi și trei, precum și în escare și răni ulcerate.

Multe substanțe sunt contraindicate în timpul utilizării topice a sutilainelor. Acestea includ detergenți și antiinfecțioși care denaturează preparatul enzimatic. Antibioticele penicilină . streptomicina si neomicina nu inactiveaza suti lains. Acetatul de mafenid este, de asemenea, compatibil cu enzima.

Streptokinaza. Streptokinaza (Kabikinaza, Streptaza) este o proteină catabolică de 47.000 Da secretată de streptococii *ß-* hemolitici din grupa C. Este o proteină fără activitate enzimatică intrinsecă. Streptokinaza activează plasminogenul în plasmină, o enzimă proteolitică care hidrolizează fibrina și

favorizează dizolvarea trombilor. Plasminogenul este activat atunci când streptokinaza formează cu ea un complex stoichiometric 1:1. Reacțiile alergice la streptokinază apar frecvent din cauza formării de anticorpi la persoanele tratate cu aceasta. Mai mult, anticorpii inactivează streptokinaza și reduc capacitatea acesteia de a prelungi timpul de trombină. Streptoki nase este indicat pentru infarctul miocardic acut, pentru perfuzia locală a

TABLE 25-3 Pharmaceutically Important Enzyme Products

Name *Proprietary Name*	Preparations	Category	Application	Usual Adult Dose*	Usual Dose Range*
Pancreatin. USP *Punleric*	Pancreatin capsule;«. USP Pancreatin tablets. USP Trypsin crystallized for aerosol, USP	Digestive aid		325 mg-lg	
Trypsin crystallized, USP		Proteolytic enzyme		Aerosol, 125,000 USP units in 3 mL of saline daily	
PancreHpa.se. USP *Cutazym*	Pancrelipase capsules. USP Pancrelipase tablets. USP	Digestive aid			An amount of pancrelipase equivalent to 8.000-24,000 USP units of lipolytic activity before each meal or snack, or to be determined by the practitioner according to the needs of the patient
Chymotrypsin. USP *Chyntur*	Chymotrypsin for ophthalmic solution. USP	Proteolytic enzyme (for zonule lysis)	1-2 mL by irrigation to the posterior chamber of the eye. under the iris, us a solution containing 75-150 U/mL		
Dornase Alfn *Puhnozyine*	Aerosol	Proteolytic enzyme	Nebulizer		
Hyaluronidase for injection. USP *Alidase, Wydasc*	Hyaluronidase injection. USP Injection	Spreading agent		Hypoderm oclysis. 150 USP hyaluronidase units	
Imiglucerase *Cerezyme*		Proteolytic enzyme			
Sutilains, USP *Trnvase*	Sulilains ointment. USP	Proteolytic enzyme	Topical, ointment, b.i.d. to q.i.(L		Dose bused on body weight: range is 15-60 U/kg IV over 1-2 hours

'See USP DI for complete dosage information

unui vas oclus și înainte de angiografie, prin administrare intravenoasă, intra-arterială, respectiv intracoronară.

Urokinaza. Urokinaza (Abbokinaza) este o serin protează glicozilată constând din 411 resturi de aminoacizi, care există ca două lanțuri polipeptidice conectate printr-o singură legătură disulfidă. Este izolat din urina umană sau din cultura de țesut din rinichi umani. Singurul substrat cunoscut al urokinazei este plasminogenul, care este activat la plasmină, o enzimă fibrinolitică. Spre deosebire de streptokinaza, urokinaza este un activator direct al plasminogenului. Urokinaza este neantigenică deoarece este o enzimă endogenă și. prin urmare, poate fi utilizat atunci când - utilizarea streptokinazei este imposibilă din cauza formării de anticorpi. Se administrează intravenos sau pe cale intracoronară. Indicațiile sale sunt similare cu cele ale streptokinazei.

Alteplază. Alteplaza (Activase) este un activator tisular al plasminogenului (l-PA) produs prin tehnologia rDNA. Este o glicoproteină protează cu catenă unică, constând din 527 de resturi de aminoacizi. T-PA nativ este izolat dintr-o linie celulară de melanom. Molecula cu un singur lanț este susceptibilă la digestia enzimatică la o moleculă cu două catene, în care cele două lanțuri rămân legate printr-o legătură disulfurică. Ambele forme ale t-PA nativ sunt echipotente în proprietăți fibrinolitice (și de activare a plasminogenului). Este un activator extrinsec al plasminogenului asociat cu țesutul endotelial vascular, care activează în mod preferențial plasminogenul legat de fibrină. Acțiunea fibrinolitică a alteplazei (t-PA) este limitată la trombi, cu activarea sistemică minimă a plasminogenului. Este produs comercial prin metode ADNr prin inserarea genei alteplaze (obținută din celulele melanomului uman) în celulele ovariene ale hamsterului chinezesc, servind drept celule gazdă. Alteplaza derivată din melanom este identică imunologic și chimic cu forma uterină. Alteplaza este indicată pentru tratamentul intravenos al infarctului miocardic acut.

Papain, USP. Papain (Papase). latexul uscat și purificat al fructului de *Carica papaya* L. (Carieaceae). poate digesta proteinele în medii acide sau alcaline: este cel mai bine la un pH între 4 și 7 și la 65 până la 90°C. Apare sub formă de granule de culoare gri maro deschis până la maro slab roșcat sau sub formă de pulbere de culoare gri gălbui până la slab galben. Are un miros și un gust caracteristic și este incomplet solubil în apă pentru a forma o soluție opalescentă. Materialul comercial este preparat prin evaporarea sucului, dar enzima pură a fost, de asemenea, preparată și cristalizată. În medicină, a fost folosit local în diferite condiții similare cu cele pentru care se folosește pep sin. Il are avantajul activității într-o gamă mai largă de condiții, dar este adesea mult mai puțin fiabil. Instilarea intraperitoneală a unei soluții slabe a fost recomandată pentru a contracara tendința de a dezvolta aderențe după intervenția chirurgicală abdominală și au fost făcute mai multe rapoarte entuziaste despre valoarea acesteia în aceste condiții. Papain

s-a raportat că provoacă alergii la persoanele care îl manipulează. mai ales cei care sunt expuși la inhalare a pulberii.

Bromelaine. Bromelaina (Ananase) este un amestec de enzime proteolitice obținute din planta de ananas. ha propus pentru utilizare în tratamentul inflamației țesuturilor moi și edemului asociat cu leziuni traumatice, localizate în inflamație. și reacții tisulare postoperatorii. Umflarea care însoțește inflamația poate fi cauzată de ocluzia spațiilor tisulare cu fibrină. Dacă acest lucru este adevărat, ar trebui absorbit suficient Ananase și să ajungă în zona țintă după administrarea orală pentru a acționa selectiv asupra fibrinei. Acest lucru nu a fost încă stabilit, iar eficacitatea sa ca agent antiinflamator este neconcludentă. Cu toate acestea, a fost demonstrată o aparentă inhibare a inflamației cu iritanti precum terebentina și uleiul de croton (tehnica pungii de granulom). Un anasc este disponibil în comprimate de 50.000 de unități pentru uz oral.

Diastază. Diastaza (Taka-Diastase) este derivată din acțiunea unei ciuperci. *Aspergillus oryzac* Cohn (Ahlburg), pe coji de orez sau tărâțe de grâu. Este o pulbere galbenă, higroscopică, aproape fără gust, care este liber solubilă în apă și poate solubiliza de 300 de ori greutatea amidonului în 10 minute. Se folosește în doze de 0,3 până la 1,0 g în aceleași condiții ca malțul dia stase. Taka-Diastase este combinată cu alcalii ca antiacid în Takazymc. cu vitamine în Taka-Comhex. si in alte preparate.

HORMONI

Hormonii discutați în acest capitol pot fi clasificați structural ca polipeptide, proteine sau glicoproteine. Acești hormoni includ metaboliți elaborați de hipotalamus, glanda pituitară, pancreas, tractul gastrointestinal, glanda paratiroidă, ficat și rinichi. O analiză cuprinzătoare a biochimiei acestor polipeptide și a altor hormoni înrudiți depășește scopul acestui capitol. Pentru o discuție detaliată, cititorul ar trebui să se refere la recenzia lui Wallis et al? și alte literaturi citate de-a lungul acestui capitol.

Hormoni din hipotalamus

Spatola oferă o recenzie excelentă, deși oarecum învechită, asupra aspectelor fiziologice și clinice ale hormonilor [de] eliberare lamică . sistemul nervos central regleaza alte esentia! sisteme endocrine, inclusiv hipofiza, care la rândul său controlează încă alte sisteme (de exemplu, tiroida).

Tiroliberina (hormon de eliberare a tirotropinei |TRH|) este hormonul hipotalamic responsabil de eliberarea nf th: tirotropina hipofizară. Tirotropina stimulează prădarea tiroxinei și liotironinei de către tiroida. Hormonii tiroidieni lata, reglarea prin feedback, inhibă actul TRH la nivelul hipofizei. TRH este un tripepliJc relativ simplu care a fost caracterizat ca piroglutamil-histidil-pml:-namidă. TRH posedă proprietăți biologice interesante. Pe lângă stimularea eliberării tirotropinei, promovează eliberarea de prolactină. Are, de asemenea, unele nervoase centrale

efectele sistemului care au fost evaluate pentru potențialul terapeutic antidepresiv, dar rezultatele studiilor clinice sunt încă considerate concludente.

Gonadoliberin. după cum sugerează și numele, este honona care eliberează gonadotropină (Gn-RH), cunoscută și sub denumirea de hormon de eliberare luteinizant (LH -RH). Această dcapeptidă hipotalamică stimulează eliberarea hormonului luteinizant (LH) și a hormonului foliculostimulant (FSH) de către pituitară. LH-RH este considerată a fi de importanță terapeutică potențială în tratamentul infertilității hipogonndotrope atât la bărbați, cât și la femei. [23]

(piro)'Glu Gly-NH 2
II
Pro-ul lui
eu eu
Trp Arg
eu eu
Ser Leu
[5] Tyr—Gly

Hormonul de eliberare a homnonelor luteinizante (LH-RH)

Un factor de eliberare a creșterii hipotalamice (GRF), numit și somatoliberină, continuă să fie cercetat intens . Identificarea și caracterizarea biologică a acestuia rămân de finalizat, dar datele fiziologice și clinice susțin existența controlului hipotalamic al eliberării hipofizare de somatotropină.

Somatostatina este un alt hormon hipotalamic foarte interesant. [22] Este un letradccapepiidc care posedă o legătură disulfurică care leagă două resturi de cisteină. 3 și 14, sub forma unui inel cu 38 de membri. Somatostatina suprimă mai multe sisteme endocrine. Inhibă eliberarea de somatotropină și tirotropină de către hipofizar. De asemenea, inhibă secreția de insulină și glucagon de către pancreas. Gastrina, pepsina și (ecretina sunt hormoni intestinali care sunt de asemenea afectați de somatostatina. Potențialul terapeutic al somatostatinei este discutat mai jos în legătură cu rolul glucagonului în patologia diabetului uman.

Alți hormoni hipotalamici includ factorul de inhibare a eliberării hormonului luteinizant (LHRIF). factor de eliberare a prolactinei (1'RF), factor de eliberare a corticotropinei (CRF), factor de restabilire a hormonului de stimulare a citelor melano (MRF). și factorul IMIF care inhibă eliberarea hormonului de stimulare a melanocvte).

După cum ilustrează discuția de mai sus, sistemul endocrin hipotalamic îndeplinește multe funcții esențiale care afectează alte sisteme endocrine. La rândul lor, talamusul și cortexul exercită control asupra secreției acestor factori (hipotalamici) . O revizuire completă a acestui domeniu depășește sfera acestui capitol: cititorul interesat ar trebui să se refere la literatura - citată. [21 " 23]

Hormonii pituitari

Glanda pituitară, sau hipofiza, este situată la baza craniului și este atașată de hipotalamus printr-o tulpină. Glanda pituitară joacă un rol major [21] în reglarea activității organelor endocrine, inclusiv cortexul suprarenal, gonadele și tiroida. Neurohipofiza (pi posterior

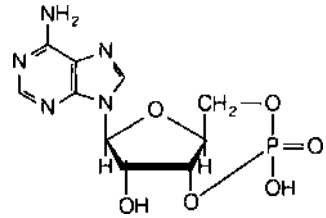
educațional). care provine din creier și adenohipofiza (hipofiza anterioară), care este derivată din țesutul epitelial, sunt cele două părți diferite din punct de vedere embriologic și funcțional ale glandei pituitare. Adenohipofiza este sub controlul hormonilor regulatori hipotalamici și secretă hormonul adrenocorticotrop (ACTH). hormon de creștere (GH). LH. FSH. prolactină și altele. Neurohipofiza este responsabilă pentru stocarea și secreția hormonilor vasopresină și oxitocină, controlate de impulsurile nervoase care călătoresc din hipotalamus.

HORMON ADRENOCORTICOTROPIC

ACTH (adrenocorticotropină, corticotropină) este un agent medicinal care a fost centrul multor cercetări. La sfârșitul anilor 1950, structura sa a fost elucidată, iar sinteza totală a fost realizată în anii 1960. Peptidele înrudite au fost, de asemenea, sintetizate, iar unele dintre acestea au acțiune fiziologică similară. ACTH umană are 39 de unități de aminoacizi în lanțul polipeptidic.

Studiile SAR ale ACTH [24] au arătat că secvența COOH-terminală nu este deosebit de importantă pentru activitatea biologică. Îndepărtarea aminoacidului NH2 - terminal are ca rezultat pierderea completă a activității steroidogene. Activitatea completă a fost raportată pentru peptidele sintetice care conțin primii 20 de aminoacizi. O peptidă care conține 24 de aminoacizi are activitate steroidogenă completă, fără reacții alergene. Acest lucru este de importanță practică deoarece preparatele naturale de ACTH produc uneori reacții alergice periculoase din punct de vedere clinic.

Corticotropina își exercită acțiunea majoră asupra cortexului suprarenal, favorizând sinteza steroizilor prin stimularea formării pregnenolonului din colesterol. [25] O interacțiune între ACTH și receptorii specifici este implicată în mecanismul care duce la stimularea adenilat-ciclazei și accelerarea producției de steroizi. Etapa de limitare a vitezei în teza de biosinizare a steroizilor din colesterol este scindarea oxidativă a lanțului lateral de colesterol, care are ca rezultat formarea pregnenolonului. Această etapă de limitare a vitezei este reglată de adenozin monofosfat ciclic (cAMP). Corticotropina, prin cAMP. stimulează biosinteza steroizilor din colesterol prin creșterea disponibilității colesterolului liber. Aceasta implică activarea colesterolului esterazei prin fosfor ilare. Corticotropina stimulează, de asemenea, captarea colesterolului din lipoproteinele plasmatice. Alte efecte biochimice exercitate de ACTH includ stimularea activităților fosforilazei și hidroxilazei. De asemenea, glicoliza este crescută de acest hormon. De asemenea, sunt stimulate sistemele enzimatice care catalizează procesele care implică producerea de nicotinamidă adenină dinucleotidă fosfat redusă (NADPH). (NADPH este necesar de hidroxilările steroizilor care au loc în transformarea globală a colesterolului în hidrocortizon, principalul hormon glucocorticoid.) Produsele ACTH importante din punct de vedere farmaceutic sunt enumerate în Tabelul 25-4.



tabără

Corticotropină injectabilă, USP. **Adrenocorticotropina injectabilă (ACTH utilizată intramuscular pentru o menținere mai unifnrm și prelungită a**

TABLE 25-4 Pharmaceutically Important ACTH Products

Preparation *Proprietary Name*	Category	Usual Adult Dose*	Usual Dose Range*	Usual Pediatric Dose*
Corticotropin injection. USP				
Corticotropin for injection. USP *Acthar*	Adrenocorticotropic hormone. adrenocortical steroid (unit-inflammatory): diagnostic aid (adrenocortical insufficiency)	Adrenocorticotropic hormone. parenteral, 20 USP units, q.i.d. Adrenocortical steroid (anti-innumniatory): parenteral. 20 USP units q.i.d. Diagnostic aid (adrenocortical insufficiency): rapid test—IM or IV. 25 USP units, with blood sampling in 1 hour: adrenocortical steroid output—IV infusion. 25 U in 500-1.000 mL ofS^ dextrose injection over a period of 8 hours on each of 2 successive days, with 24-hour urine collection each day	Adrenocorticotropic Parenteral. hormone: 40-80 U/day: adrenocortical steroid (anti* inflammatory): 40-80 U/day	0.4 U/kg ol bedy weight or 115U/m'of body surface, q.i.d.
Repertory corticotropin injection. USP *Arthur Gel, Conraphin Citi*	Adrenocorticotropic hormone: adrenocortical steroid (anti* inflammatory); diagnostic aid (adrenocortical insufficiency)	Adrenocorticotropic hormone: IM or SC. 40-80 U every 24-72 hours: IV infusion. 40*80 U in 500 mLot 5% dextrose injection given over tin 8*hour period, q.d. Adrenocortical steroid (anti* inflammatory): IM or SC. 40-80 U every 24-72 hours; IV infusion. 40-80 U in 500 mL of 5% dextrose injection given overun 8-hour period, q.d. Diagnostic aid (adrenocortical insufficiency): IM. 40 U b.i.d.on each of 2 successive days, with 24-hour urine collection each day		Adrenocorticotropic hormone: parenteral. W U/kgof body weight er 25 U/m*' of body surface per dose
Sterile corticotropin zinc hydroxide suspension. USP *Cortntphin-Zinc*	Adrenocorticotropic hormone; Adrenocorticotropic hormone: IM. adrenocortical steroid (anti* inflammatory): diagnostic aid (adrenocortical Insufficiency)	interv al to 48. then 72 hours: reduce dose per injection ilwrcaftcr; maintenance. 20 U/day to twice weekly Adrenocortical steroid (unti* inflammatory): IM. initial. 40-60 U/day. increasing interval to 48. then 72 hours; reduce dose per injection thereafter; maintenance. 20 U/day to twice weekly Diagnostic aid (adrenocortical insufficiency): IM. 40 U on each of 2 successive 24-hour periods	initial. 40-60 U/day. increasing	
Casyntropin *Cortrosyn*	Diagnostic aid (adrenocortical insufficiency)	IM or IV. 250 pg		Children 2 yean of age i* less. 0.125 mg

■'Sec USP DI far complete dowgc information.

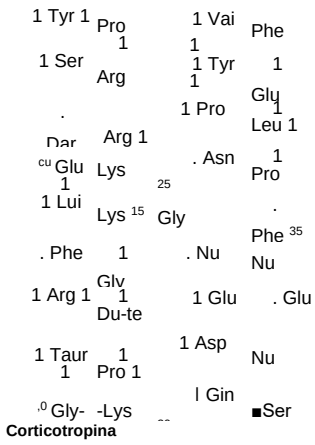
injeclinn. Acthar) este un preparat steril de principii nr principii derivate din lobul anterior al hipofizei la mamiferele utilizate în alimentație de către om. Apare sub formă de lichid fără coloane sau de culoarea paiului deschis sau sub formă de snluble. solid amor fos prin uscarea unui astfel de lichid din starea înghețată. Ea exercită o influență tropicală în cortexul suprarenal. Soluția are un interval de pH de la 3,0 la 7,0 și este utilizată pentru activitatea sa adreno-tropică.

Injecție cu corticotropină de depozit, USP. **ACTH purificat (ACTH-80. gel corticntrnpin. cnrticolropin purificat) este corticotropina într-o soluție de gelatină parțial hidrolizată pentru a fi cular, urmată de o doză de întreținere de 20 de unități 2 sau 3 lime pe săptămână.**

activității.

Suspensie sterilă de hidroxid de zinc cu corticotropină, USP. **Suspensie sterilă de hidroxid de zinc de corticotropină este o suspensie sterilă de corticotropină, adsnrbed pe droxid de zinc. care contine nu mai putin de 45 si nu mai mult de 55 ulcior de zinc fnr fiecare 20 unitati de corticotropina USP. Datorită activității sale prelungite din cauza corticotropinei cu eliberare lentă, un Dnse inițial de 40 de unități USP poate fi administrat intramus-**

— Ser Val [20] - — Lys



Corticotropina

Cosintropina. **Cosyntropin (Cortrosyn) este o peptidă sintetică care conține primii 24 de aminoacizi ai corticotropinei naturale . Cosintropina este utilizată ca agent de diagnostic pentru a testa deficiența corticalei suprarenale. Concentrația plasmatică de hidrocortizon se determină înainte și la 30 de minute după administrarea a 250 *pg* de cosintropină. Cele mai multe răspunsuri normale au ca rezultat o dublare aproximativă a - concentrației bazale de hidrocortisone în 30 până la 60 de minute. Dacă răspunsul nu este normal, este indicată insuficiența suprarenală. O astfel de insuficiență suprarenală se poate datora fie funcției suprarenale, fie hipofizare. și sunt necesare teste suplimentare pentru a distinge între cele două. Se administrează cosintropină (250 *pg perfuzată în 4 până la 8 ore) sau corticotropină (80 până la 120 U/zi timp de 3 până la 4 zile).* Pacienții cu țesut suprarenal funcțional ar trebui să răspundă la această doză. Pacienții care răspund în mod corespunzător sunt suspectați de hipopituitarism, iar diagnosticul poate fi confirmat prin alte teste pentru funcția hipofizară. Pacienții care au boala Addison. cu toate acestea, arătați puțin sau deloc răspuns.**

Corticorelină. **Corticorelinul (Acthrel) este un pep tide sintetic care poate fi utilizat ca injectabil în determinarea receptivității hipofizare. Posedă secvența de aminoacizi găsită în hormonul de eliberare a corticotropinei, care este responsabil pentru stimularea eliberării de ACTH.**

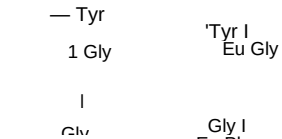
MELANOTROPINE (HORMON DE STIMULARE A MELANOCITĂRII)

Hormonul de stimulare a melanocitelor (MSH) este elaborat de lobul intermediar al glandei pituitare și reglează pigmentarea pielii la pești, amfibieni și. într-o măsură mai mică, oamenii. Secreția alterată de MSH a fost implicată în cauzarea modificărilor pigmentării pielii în timpul ciclului menstrual și al sarcinii. Cele două tipuri majore de mel anotropin. «-MSH și ;8-MSH. sunt derivate din ACTH și, respectiv, ^■lipotropină. a-MSH conține aceeași secvență de aminoacizi ca primii 13 aminoacizi ai ACTH; /3-MSH are 18 resturi de aminoacizi. O a treia melanotropină, y-metano-

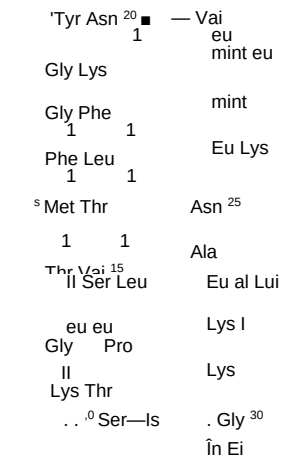
tropina, este derivată dintr-un precursor de peptidă mai mare, - melanocortina proopio (POMC). Unele corelații endocrinologice importante includ acțiunile inhibitoare ale hidrocortizonului asupra secreției de MSH și efectele inhibitoare ale epinefrinei și norepinefrinei asupra acțiunii MSH.

LIPOTROPINE (ENKEPHAUNS ȘI ENDORFINE)

Opiaceele, cum ar fi opiul și morfina, sunt cunoscute de secole ca substanțe care ameliorează durerea și suferința. Neurofarmacologii au teoretizat că opiaceele interacționează cu receptorii din creier care sunt afectați de substanțe endogene care funcționează ca regulatori ai percepției durerii. Descoperirea importantă a venit în 1975, cu izolarea a două peptide cu activitate asemănătoare opiaceelor [36] din creierul de porc. Aceste pentapeptide înrudite, numite metionin-encefalin (mctenkcphalin) și leucin-encefalin (leuenkephalin), sunt abundente în anumite terminale nervoase și au fost găsite în glanda pituitară.



|Met)Enkephalin [Leu]Enkephalin



^-Endorfina (oaie)

O examinare a structurilor encefalinelor a arătat că secvența de aminoacizi a metenkefalinei a fost identică cu secvența reziduurilor de la 61 la 65 ale y3-lipotropinei *(fj-* LPH). o peptidă mai mare găsită în glanda pituitară. Această descoperire a sugerat că /3-LPH ar putea fi un precursor pentru alte peptide mai mari care conțin secvența metenkefalinei . La scurt timp după ce a fost stabilită relația structurală dintre fi-LPH și metenkefalină, din lobul intermediar au fost izolate peptide mai lungi, numite *endorfine.*

a glandei pituitare. Endorfinele (*ap* și y) au conținut secvența de aminoacizi a metenkfalinei și au avut activitate asemănătoare morfina. [27] Cea mai lungă dintre aceste peptide, ^-endor phin. o peptidă cu 31 de reziduuri (reziduurile 61 (o 91 de ^-LPH). este de aproximativ 20 până la 50 de ori mai puternică decât morfina ca analge sic și are o durată de acțiune considerabil mai lungă decât encefalinele. Au fost pregătiți numeroși analogi și derivați ai encefalinei , iar activitatea lor biologică a fost evaluată, ^-enkefalina morfina și ^-enkefalinele . induce toleranta si dependenta.

Pe lângă encefaline și endorfine, mai multe alte peptide opioide au fost extrase din țesutul pituitar, suprarenal și nervos, inclusiv dinorfine și neo endorfine. Peptidele ^-LPH, ACTH și y-MSH sunt derivate din același precursor, POMC.

Endorfinele și encefalinele au o gamă largă de efecte biologice, iar majoritatea acțiunilor lor au loc în sistemul nervos central. Acțiunile lor includ inhibarea eliberării dopaminei în țesutul creierului și inhibarea eliberării ace- tilcolinei din joncțiunile neuromusculare. Rolul endorfinelor și encefalinelor ca neurotransmițători inhibitori este de acord cu efectele

biologice observate ale acestor peptide în scăderea răspunsului la durere și la alți stimuli. Rolul endorfinelor și encefalinelor ca neurotransmițător; și neuro modulatori. cu accent pe interacțiunile receptorilor, a fost revizuită. [28] De asemenea, vezi Capitolul 22. Agenţi analgezici, din acest manual.

HORMON DE CREȘTERE (SOMATOTROPIN)

GH este o polipeptidă cu 191 de reziduuri elaborată de hipofiza anterioară. Secvența de aminoacizi a GH a fost determinată, iar comparația cu hormonii de creștere din diferite specii a evidențiat o variație structurală considerabilă. [29] În plus, structura și proprietățile GH umană au fost revizuite."

Acțiunea biologică majoră a GH este de a promova creșterea somatică generală. Deficiența în secreția acestui hormon poate provoca nanism, iar o supraproducție a acestui hormon poate provoca acromegalie și giantism. Secreția acestui hormon este stimulată de hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GH-RH). o polipeptidă cu 44 de reziduuri secretată de hipotalamus . Secretia de GH este inhibata de somatostatina.

GH stimulează sinteza proteinelor, atât în mușchii scheletici, cât și în ficat. În ficat. GH stimulează absorbția aminoacizilor și promovează sinteza tuturor formelor de ARN. Stimulează secreția de glucagon de către pancreas, crește sinteza glicogenului în mușchi, crește eliberarea de acizi grași din țesutul adipos și crește osteogeneza. De asemenea, provoacă hipoglicemie acută urmată de concentrație crescută de glucoză din sânge și. probabil, glicozurie.

GH a fost recunoscut ca o terapie de înlocuire eficientă pentru copiii cu deficit de GH. Furnizarea de GH. totuși, a fost foarte limitată, deoarece sursa sa au fost glandele pituitare ale cadavrelor umane și mai multe rapoarte de decese la copii cu boala Creutzfeldt-Jakob (cauzată de contaminarea virală cu GH) au oprit distribuția GH în 1977. Ambele probleme au fost rezolvate cu aplicarea tehnologiei ADNr în producția comercială de somatrem și somatropină.

Somatrem (sistemic). Somatrem (Protropin) este o formă biosintetică a GH umană care diferă de pituitară-

GH derivat și somatotropină recombinată prin adăugarea unui aminoacid suplimentar, metionină. Din cauza diferenței sale structurale față de GH naturală. pacienții cărora li se administrează somatrem pot dezvolta anticorpi, ceea ce poate duce la scăderea răspunsului la acesta. Somatrem se administrează intramuscular sau subcutanat, iar terapia se continuă atâta timp cât pacientul răspunde, până când pacientul atinge înălțimea adultului matur, sau până la închiderea epifizelor. Intervalul de dozare este de la 0,05 la 0,1 1U.

Somatropină (Originea ADNr). Somatropina pentru injecție (Humatrope) este un GH uman cu secvență naturală de origine ADNr . Compoziția și secvența sa de aminoacizi sunt identice cu cele ale GH umană de origine hipofizară. Se administrează intramuscular sau subcutanat. Intervalul de dozare este de la 0,05 la 0,1 UI.

PROLACTINĂ

Prolactină (PRL). un hormon secretat de hipofiza anterioară . a fost descoperit în 1928. Este o polipeptidă cu 198 reziduuri cu caracteristici structurale generale similare cu cele ale GH. PRL stimulează lactația la naștere.

Hormoni gonadotropi

Cele două gonadotropine principale elaborate de adenohipofiză sunt FSH și LH. LH este cunoscut și ca *hormon de stimulare a celulelor interstițiale.* Gonadotropinele împreună cu tirotropina formează grupul incomplet de glicoproteine de hormoni . FSH și LH pot fi produse de o singură celulă, gonadotropul. Secreția de FSH și LH este controlată de hipotalamus, care produce LH-RH. LH-RH stimulează secreția atât de FSH, cât și de LH. deşi efectul* asupra secreţiei de LH este mai pronunţat.

HORMONUL FOLICULO-STIMULATOR

FSH promovează dezvoltarea foliculilor ovarieni până la maturitate, precum și spermatogeneza în țesutul testicular. Este o glicoproteină, iar componenta carbohidrată este considerată a fi asociată cu activitatea sa.

HORMON LUTEINIZANT

LH este o altă glicoproteină. Acționează după acțiunea de maturizare a FSH asupra foliculilor ovarieni, stimulează producția de estrogen . și transformă foliculii în corpuri galbene. LH acționează și la bărbat pentru a stimula celulele Leydig care produc testosteron.

MENOTROPINE

Hormonii hipofizari preparați din urina femeilor în postmenopauză ale căror țesut ovarian nu răspunde la gonadotropina sunt disponibili pentru uz medicinal ca și produse din meniu tropine (Pergonal). Acesta din urmă are activitate gonadotropină FSH și LH într-un raport de 1:1. Menotropinele sunt utile în tratamentul femeilor anovulare ale căror ovare răspund la nadotropinele pituitare, dar care au o deficiență de gonadotropină cauzată fie de disfuncția hipofizară, fie de hipotalamus. De obicei, menotropinele se administrează intramuscular într-o inilii'

doza de 75 UI de FSH și 75 UI de LH zilnic timp de 9 până la 12 zile, urmată de 10.000 UI de gonadotropină corionică I zi după ultima doză de menotropine.

Tirotropină

Hormonul tirotrop, numit și *tirotropină* și *hormonul de stimulare medie* (TSH). este o glicoproteină formată din două lanțuri polipeptidice. Acest hormon promovează producția de hormoni tiroidieni, afectând cinetica mecanismului prin care tiroida concentrează ionii de iodură din fluxul sanguin, promovând astfel încorporarea halogenului în hormonii tiroidieni și eliberarea de hormoni de către tiroida.

TSH (Thyropar) pare a fi o glicoproteină (masă moleculară relativă \|Mr \| 26.000 până la 30.000) care conține glucosamină . galactozamină, manoză și fucoză, a căror omogenitate nu a fost încă stabilită. Este produs de celulele bazofile ale lobului anterior al glandei pituitare. TSH intră în circulație din pituitar, probabil traversând membranele celulare în acest proces. După administrare exogenă, este larg răspândită și dispare foarte rapid din circulație. Unele dovezi sugerează că tiroida poate inactiva direct o parte din TSH printr-un mecanism de oxidare care poate implica iodul. TSH astfel inactivat poate fi reactivat de anumiți agenți reducători. TSH reglează producția de tiroxină de către glanda tiroidă, care stimulează rata metabolică. Mecanismele de feedback ale tiroxinei reglează producerea de TSH de către glanda pituitară.

Scăderea secreției de TSH din hipofiză este o parte a unui hipopituitarism generalizat care duce la hipotiroidism . Acest tip de hipotiroidism poate fi diferențiat de hipotiroidismul primar prin administrarea de TSH în doze suficiente pentru a crește absorbția de iod radioactiv sau pentru a crește iodul legat de proteinele din sânge sau plasmatic (PBI) ca o consecință a secreției sporite de iod hormonal (tiroxină). Interesant este că dozele masive de vitamina A inhibă secreția de TSH. Tirotropina este utilizată ca agent de diagnostic pentru a diferenția între hipotiroidismul primar și secundar . Utilizarea lui în hipotiroidismul cauzat de deficiența hipofizară are o aplicare limitată: sunt de preferat alte forme de tratament.

Somatostatina

Somatostatina a fost descoperită în hipotalamus. Este elaborat de cele *8* celule ale pancreasului și în alte părți ale corpului. Somatostatina este o oligopeptidă (14 reziduuri de aminoacizi) și este denumită factor *de inhibare a eliberării somatotropinei* (SRIF).

Acțiunea sa principală este inhibarea eliberării de GH din glanda pituitară. De asemenea, somatostatina suprimă eliberarea atât de insulină, cât și de glucagon. Determină o scădere atât a nivelurilor de cAMP, cât și a activității adenilat-ciclazei. De asemenea, inhibă influxul ionilor de calciu în celulele pituitare și suprimă secreția de insulină pancreatică indusă de glucoză prin activarea și dezactivarea permeabilității ionilor de potasiu și calciului, respectiv . Chimia. SAR-uri. și posibilele aplicații clinice au fost revizuite."' [11]

— Vai

Gly I Cys-SS-Cys

Lys Ser
eu eu
*Asn Thr
eu eu
Phe Phe
eu eu n
Phe Thr 0
eu eu
Trp ------- Lys

Somatostatina

O nouă peptidă sintetică puternică care imită acțiunea somatostatinei, acetatului de octreotidă (Sandostatin). este aprobat de Food and Drug Administration (FDA) pentru tratarea anumitor forme rare de cancere endocrine intestinale, cum ar fi tumorile carcinoide maligne și tumorile intestinale vasoactive cu secretare peptidică (VIPomas). Acetatul de octreotidă este indicat pentru tratamentul pe termen lung al diareei severe asociate acestor carcinoame.

Hormonii placentari

GONADOTROPINA CORIONICA UMANĂ

Gonadotropina corionica umana (hCG) este o glicoproteina sintetizata de placenta. Estrogenii stimulează hipofiza anterioară pentru a produce placeniotropină. care la rândul său stimulează sinteza și secreția de hCG. hCG este produsă în primul rând în primul trimestru de sarcină. Ea exercită efecte similare cu cele ale LH pituitare.

hCG este utilizat terapeutic în gestionarea criptorchidismului la băieții prepubertali. De asemenea, este utilizat la femei în asociere cu menotropinele pentru a induce ovulația atunci când disponibilitatea endogenă a gonadotropinei nu este normală.

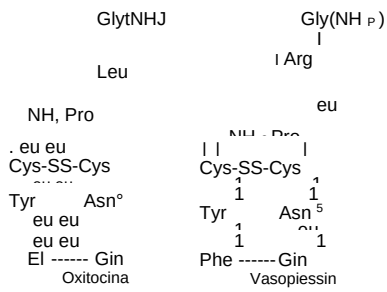
LACTOGEN PLACENTAR UMAN

Lactogenul placentar uman (hPL) se mai numește și *himan coriomanintotropină* și *hormonul de creștere corionic prolac staniu.* Acest hormon exercită numeroase acțiuni. Pe lângă efectele mamotrope și lactotrope, exercită acțiuni somatotrope și luteotrope. Este o proteină compusă din 191 de unități de aminoacizi într-un lanț singie-peptidic cu două punți disulfurice. [23] hPL seamănă cu somatotropina umană.

Hormoni neurohipofizari (oxitocină, vasopresină)

Hipofiza posterioară (neurohipofiza) este sursa de vasopresină, oxitocină, *a*- și /3-MSH și cohcrină. Teza de sinteza . transportul și eliberarea acestor hormoni au fost revizuite de Brownstein. [32] Vasopresina și oxitocina sunt sintetizate și eliberate de neuronii sistemului hipotalamo-neurohipofizar. Acești hormoni peptidici și proteinele lor purtătoare de neurofizină sunt sintetizate ca componente structurale ale proteinelor precursoare separate. iar aceste proteine par a fi parțial degradate în

peptide bioactive mai mici în curs sau transport de-a lungul axonului.



Structurile vasopresinei și oxitocinei au fost elucidate. iar aceste peptide au fost sintetizate. De fapt, trei nonapeptide strâns înrudite au fost izolate din hipofiza posterioară a mamiferelor: oxitocină și arginină vasopresină de la majoritatea mamiferelor și lizin vasopresină de la porci. Vasopresinele diferă unele de altele prin natura celui de-al optulea reziduu de aminoacizi: arginină și lizină, respectiv . Oxitocina are leucina la pozitia 8, iar al treilea aminoacid al sau este izoleucina in loc de fenilalanina. Au fost sintetizate mai multe analoge ale vasopresinei și a fost evaluată activitatea lor antidiurctică. Desmopresină, l-desamino-8-argi-nouă-vasopresină. este un derivat sintetic al vasopresinei. Este un antidiuretic cu acțiune mai lungă și mai puternic decât vasopres sin. cu mult mai puțină activitate presară. Desmopresina este mult mai rezistentă la acțiunile peptidazelor din cauza dezaminării în poziția l. ceea ce explică durata mai mare de acțiune a acesteia. Înlocuirea lui i> cu L-arginc în poziția 8 explică efectele sale vasoconstrictoare mult mai scăzute.

Vasopresina este cunoscută și ca *antidiuretic hipofizar*

***hormon* (ADH). Acest hormon poate efectua o modificare graduală a permeabilității porțiunii distale a nefronului de mamifer la apă, având ca rezultat conservarea sau excreția apei: astfel, modulează reabsorbția tubulară renală a apei. S-a demonstrat că ADH crește producția de cAMP în mai multe țesuturi. Teofilina, care promovează AMPc prin inhibarea enzimei (fosfodiesteraza) lha) catalizează hidroliza acesteia, provoacă modificări de permeabilitate similare cu cele cauzate de ADH. AMP ciclic efectuează, de asemenea, modificări similare de permeabilitate; prin urmare, se sugerează că AMPc i> este implicat în mecanismul de acțiune al ADH.**

Acțiunile non-rnale ale vasopresinei includ efectele sale vasocon strictoare și acțiunile neurotransmițătorilor în sistemul nervos central, cum ar fi reglarea secreției de ACTH, circulație . și temperatura corpului.

ADH este utilă terapeutic în tratamentul diabetului insipid de origine hipofizară. De asemenea, a fost folosit pentru a ameliora pareza și distensia intestinală.

Oxitocina este denumită în mod corespunzător pe baza acțiunii sale oxitocice. Oxitocina exercită efecte stimulatoare asupra mușchilor netezi ai uterului și a glandei mamare și are un efect relaxant asupra mușchilor netezi vasculari atunci când este administrată în doze mari. Este considerat medicamentul de elecție pentru inducerea travaliului, în special în cazurile de inerție hipotonică intrapartum. Oxytocin este, de asemenea, utilizat în avortul inevitabil sau incomplet după a 20-a săptămână de gestație. De asemenea, poate fi utilizat pentru a preveni sau controla hemoragia și pentru a corecta hipotonicitatea uterină. În unele cazuri, oxitocina este utilizată pentru a promova ejecția laptelui; acționează prin contractarea mioepiteliului glandelor mamare. Oxitocina este de obicei administrată parenteral prin perfuzie intravenoasă, injecție intravenoasă sau injecție intramusculară. Sunt disponibile și comprimate bucale cu citrat de oxitocină, dar rata de absorbție este imprevizibilă, iar administrarea bucală este mai puțin precisă. Administrare topică (spray nazal)

Uneori se recomandă cu 2 sau 3 minute înainte de alăptare pentru a promova ejecția laptelui." Consultați Tabelul 25-5 pentru lista produselor.

***Injecție cu oxitocină, USP. Injectarea de oxitocină este o soluție sterilă în apă pentru injectare cu principiul oxitocic preparată prin sinteză sau obținută din* loheul posterior al hipofizei animalelor domestice sănătoase folosite în hrana omului. pH-ul este de 2,5 până la 4,5: data de expirare. 3 ani.**

Preparatele de oxitocină sunt utilizate pe scară largă cu sau fără

TABLE 25-5 Neurohypophyseal Hormones: Pharmaceutical Products

Preparation *Proprietary Name*	Category	Usual Adult Dose*	Usual Pediatric Dose'
Oxytocin injection. USP *Pitotin, Symocimm*	Oxytocic	IM. 5-10 U after delivery of placenta; IV. initially no more than 1 -2 mU/minute. increased every 15-30 minutes in increments of 1-2 mil	
Oxytocin nasal solution, USP *Syntodnttn*	Oxytocic	1 spray or 3 drops tn 1 or both nostrils 2-3 minutes before nursing or pumping of breasts	
Vasopressin injection. USP *Pit retain*	Antidiurctic posterior pituitary hormone	IM or SC. 2,5-10 U Li.d. or q.hl as necessary	IM or SC. 2.5-10 U Li.d. orqj.d. a* necessary
Sterile vasopressin Idnnate oil suspension *Piucssin*	Antidiuretic posterior pituitary hormone	IM. 1.5-5 Ue very 1-3 days	IM. I-25-2.5U every 1-3 days
Desmopressin acetate nasal solution *DDAVP*	Antidiurelic posterior pituitary hormone	Maintenance: intranasal. 2-4 pg/day. as n single dose or in 2-3 divided doses	Maintenance: intranasal. 24 iqyV of body weight per day or 5-30 mg/day or irt 2-3 divided dose>
Desmopressin acetate injection *MMVP. Stimme*	Antidiurelic posterior pituitary hormone	IV or SC. 2-4 pg/day usually in 2 divided doses in the morning or evening	IV. 3 p,g/kg of body weight diluted It 0.9% sodium chloride injection USP

"Sir L'SP DI Tur compkic dosage inhumation

amniotomie pentru a induce și stimula travaliul. Deși injectarea este calea obișnuită de administrare, calea sublinguală este extrem de eficientă. Spray-ul sublingual și intranazal (Oxyto cin Nazal Solution. USP) căile de administrare vor stimula, de asemenea, scăderea laptelui.

Vasopresină injectabilă, USP. Vasopresină injectabilă (Pitttssin) este o soluție sterilă a principiului presor solubil în apă al lobului posterior al hipofizei la animalele domestice sănătoase, utilizate în hrana oamenilor; de asemenea, poate fi preparat prin sinteză. Fiecare mililitru poseda o activitate presora egala cu 20 de unitati hipofizare posterioare USP; data expirării. 3) urechi.

Tannat de vasopresină. Tanatul de vasopresină (Pitressin Tannate) este un tanat de vasopresină insolubil în apă administrat intramuscular (1,5 (o 5 unități presoare zilnic) pentru durata prelungită de acțiune prin eliberarea lentă a vasopres sinului. Este deosebit de util pentru pacienții cu diabet insipid, dar nu trebuie utilizat niciodată intravenos.

Felipresină. Felipresină. 2-L-fenilalanina-8-i.-lizin vasopresina, are activitate antidiuretică relativ scăzută și activitate oxitocică redusă. Are o activitate presară considerabilă (adică, vasocon strictor), care diferă de cea a epinefrinei (adică după constricția capilară în intestin scade presiunea în vena portă, în timp ce epinefrina crește presiunea portală). Felipresina provoacă, de asemenea, creșterea fluxului sanguin renal la pisică. în timp ce epinefrina duce la o scădere a fluxului sanguin renal. Felipresina este de 5 ori mai eficientă ca vasopresor decât este vasopresina lizină și este recomandată în chirurgie pentru a minimiza fluxul sanguin, în special în obstetrică și ginecologie.

Lipresina. Lipresina este 8-L-lizină sintetică vasopres sin. o polipeptidă asemănătoare cu ADH. Analogul de lizină este considerat mai stabil și este absorbit rapid din mucoasa nazală. Lipresina (Diapid) este disponibilă farmaceutic ca soluție topică, spray. 50 de unități presoare (185 *pg)/* ml în recipiente de 5 ml. Doza obișnuită, topic (intranazal), unul sau mai multe spray-uri aplicate pe una sau ambele nări o dată sau de mai multe ori pe zi.

Acetat de desmopresină. Acetatul de desmopresină (DDAVP. Stimale) este l-desamino-8-o-arginina sintetică va- «opresină. Eficacitatea sa, ușurința de administrare (intranazală), durata lungă de acțiune și norocul efectelor secundare îl fac să fie preferatul pentru tratamentul diabetului insipid central. 11 poate fi, de asemenea, administrat intramuscular sau intravenos . Este de preferat injectarea cu vasopresină și anti-

diuretice pentru utilizare la copii. Este indicat în tratarea polidipsiei temporare și poliuriei asociate cu traumatisme la. sau intervenție chirurgicală în. regiunea pituitară.

Hormoni pancreatici

Relațiile dintre nivelurile de lipide și glucoză din sânge și tulburările generale ale metabolismului lipidelor întâlnite la subiecții diabetici au primit atenția multor chimiști și clinicieni. Pentru a înțelege diabetul zaharat. complicațiile sale . și tratamentul acestuia, trebuie să începem cu biochimia de bază a pancreasului și modurile în care carbohidrații sunt corelați cu metabolismul lipidic și proteic. Pancreasul produce insulina, precum si glucagon; Celulele /J secretă insulina, iar celulele » secretă glucagon. Insulina este luată în considerare mai întâi.

INSULINĂ

Unul dintre marile triumfuri ale secolului al XX-lea a avut loc în 1922, când Banting și Best au extras insulina din pancreasul câinelui. [34] Progresele în biochimia insulinei au fost revizuite cu accent pe biosinteza proinsulinei, conversia proinsulinei în insulină, secreția de insulină, receptorii de insulină, metabolismul, efectele sulfonilureelor și așa mai departe.*"'

Insulina este sintetizată de către insulele ^cclls dintr-un singur lanț. Precursor polipeptidic de 86 aminoacizi, proinsulină."' Proinsulina însăși este sintetizată în poliribozomii reticulului endoplasmatic grosier al celulelor j3 dintr-un precursor polipeptidic și mai mare, preproinsulină. Lanțul B al prcproinsulinei este extins la nivelul NH ; apoi cel puțin lennies. aparatul Golgi și intră în granulele de depozitare, unde are loc conversia în insulină.

Conversia proteolitică ulterioară a proinsulinei în insulină este realizată prin îndepărtarea Arg-Arg rezi datorată la pozițiile 31 și 32 și a reziduului Arg-Lys în pozițiile 64 și 65 de către o endopeptidază care seamănă cu tripsina în specificitatea sa și o carboxipeptidază activată de tiol-B-carboxiamază. [41 ']

Acțiunile acestor enzime proteolitice asupra proinsulinei au ca rezultat formarea unor cantități echimolare de insulină și a C-pepiidei de legătură. Molecula de insulină rezultată este formată din lanțuri A și B. cu reziduuri de 21 și 31 de aminoacizi . respectiv. Lanțurile sunt conectate prin două legături disulfurice, cu o legătură disulfurică suplimentară în cadrul lanțului A (Fig. 25-6).

Structura tridimensională a insulinei a fost determinată prin analiza cu raze X a monocristalelor. Aceste studii au demonstrat că bioactivitatea ridicată a insulinei depinde de integritatea conformației generale. Forma biologic activă a honnonei este considerată a fi monomerul. Regiunea de legare la receptor constă din Al Gly. A-4 Glu. A-5 Gin. A-19 Tyr. A-21 Asn, B-12 Vai. B-16 Tyr. B-24 Phc. și B-26 Tyr. Structura cristalină tridimensională pare să fie conservată în soluție și în timpul interacțiunii sale cu receptorul.

A fost examinată secvența de aminoacizi a insulinelor de la diferite specii de animale. [35] Detalii despre acestea sunt prezentate în Tabelul 25-6. Din analiză reiese că schimbări frecvente ale secvenței au loc în inelul disulfuric intercatenar (pozițiile 8. 9. și 10). Secvența hormonală a insulinei porcine este cea mai apropiată de cea a oamenilor, diferă

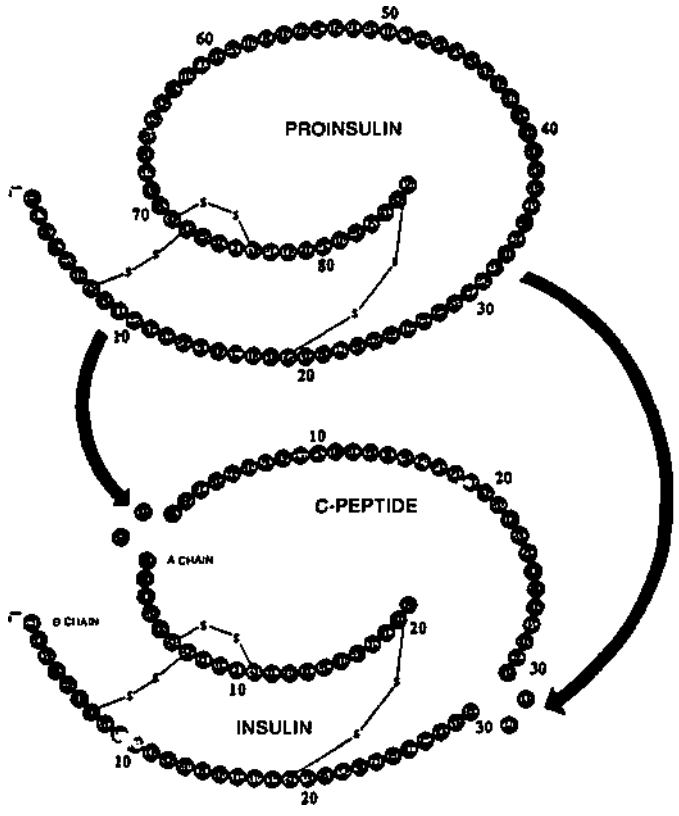


Figure 25-6 • Conversion of proinsu insulin

TABELUL 25-6 Unele diferențe de secvență în insulinele diferitelor specii

	Un lant				Lanțul B			
Specie	**1**	**8**	**9**	**10**	**-1**	**1**	**29**	**30**
Uman	Gly.	Thr.	Ser.	minciună.		Phc.	da.	Thr
Porc	Gly.	Thr.	Ser.	minciună.		Phc.	Eu da.	Ah
Vită	Gly.	alu-	Ser.	Vul.		Phc.	U'	Ah
Oaie	Gly.	Alo.	Gly.	Vnl.		Phc.	Ly,.	Ah
Cal	Gly.	Ihr.	Gly.	minciună.		Phc.	hai,.	AU
Iepure	Gly.	Thr.	Ser.	minciună.		Phc.	Lys.	Ser
Pui	Gly.	Lui.	A.m.	Thr.		Ala.	Lys.	AU
Cod	Gly.	Lui.	Arg.	Pro.	Met.	Ala.	Ly».	
Rai 1"	Gly.	Thr.	Ser.	minciună.		Phc.	Eu da.	Sr
Rai 11"	Gly.	Thr.	Ser.	Ue.		Phc.	Met	Sw

Sec Rcfcicncc 55 hw delink.
„Asp wbMitiitHMi Ku Glu al ponton 4 pe A lanț

numai prin substituirea unui reziduu de alanină la COOH-teninus al lanțului B. Prin urmare, insulina porcină este un bun material de plecare pentru sinteza insulinei umane.

Insulina alcătuiește 1 % din țesutul pancreatic, iar granulele de proteine secretoare conțin aproximativ 10% insulină. Aceste granule fuzionează cu membrana celulară cu eliberarea simultană a cantităților echimolare de insulină și a peptidei C. Insulina pătrunde în vena portă și aproximativ 50% este îndepărtată la prima trecere prin ficat. Timpul de înjumătățire plasmatică al insulinei este de aproximativ 4 minute, comparativ cu 30 de minute pentru peptida C.

De obicei, insulina exogenă este slab antigenică. S-a observat că anticorpii de insulină neutralizează efectul mic de hipoglicemie al insulinei injectate. Locurile de legare a anticorpilor de pe insulină sunt destul de diferite de locurile implicate în legarea insulinei cu receptorii săi."

Reglarea secreției de insulină este afectată de numeroși factori, cum ar fi alimente, stimuli hormonali și neuronali și mecanisme ionice." [2] La om, principalul substrat care stimulează eliberarea insulinei din celulele insulare este glucoza . Pe lângă glucoză, alte substraturi (de exemplu, aminoacizi, acizi grași liberi și corpi cetonici) pot stimula direct secreția de insulină. Secretina și ACTH pot stimula direct secreția de insulină. Glucagonul și alte toxice asociate pot crește secreția de insulină, în timp ce somatostatina - inhibă secreția acesteia.

Mecanismele neuronale autonome joacă, de asemenea, un rol important în reglarea eliberării insulinei. În sistemul nervos simpatic, agoniștii adrenergici inhibă eliberarea de insulină, în timp ce agoniștii /3-adrenergici stimulează eliberarea de insulină . În sistemul nervos parasimpatic, tragerile colinomimetice stimulează eliberarea de insulină.

Insulina „clinică" care a fost cristalizată de 5 ori și apoi supusă distribuției în contracurent (2-butanol:1% acid dicloroacetic în apă) produce aproximativ 90% insulină A. cu cantități variate de insulină B împreună cu alte componente minore. A și B diferă printr-o grupare amidă și au aceeași activitate. Analiza membrului terminal, studiile de sedimentare și difuzie indică un M_r de aproximativ 6.000. Valoarea de 12.000 M_r pentru insulină care conține urme de zinc (obținută prin metode fizice) este probabil un produs de asociere bimoleculară cu ajutorul zincului. Insulina a fost prima proteină pentru care a fost determinată o secvență completă de aminoacizi. Studiile extinse ale Sanger [43] și altele au elucidat secvența de aminoacizi și structura insulinei. Katsoyannis [44] și alții au urmat cu sinteza lanțurilor A și B de insulină umană, bovină și de oaie. Lanțurile A și B au fost combinate pentru a forma insulină cu randamente de 60 până la 80%, cu o activitate specifică comparabilă cu cea a hormonului natural.

Sinteza totală a insulinei umane a fost raportată de Rit tel el al. [45] Acești lucrători au sintetizat selectiv molecula finală reticulată în mod corespunzător prin grupări disulfură (-SS-) cu randamente cuprinse între 40 și 50%, în timp ce metodele de sinteză anterioare implicau combinarea aleatorie a lanțurilor A și B ale moleculei preparate separat.

Tehnologia rDNA a fost aplicată cu succes în producția de insulină umană la scară comercială. Insulina umană este produsă în *Escherichia cttli modificată genetic.**' Eli Lilly and Co., în cooperare cu Genentech, au început să comercializeze insulină umană derivată din rDNA (Humulin) în 1982. Există două metode disponibile de aplicare a tehnologiei rDNA în producția de insulină umană. Mai devreme

Metoda a implicat inserarea genelor, pentru producerea fie a lanțului A sau B al moleculei de insulină, într-o tulpină specială de *E. coli* (KI2) și, ulterior, combinarea chimică a celor două lanțuri pentru a produce o insulină care este identică structural și chimic cu insulina umană pancreatică. A doua, și mai recentă, metodă implică inserarea genelor pentru întreaga moleculă de proinsulină în celule speciale *de E. coli* care sunt apoi crescute în procesul de fermentație. Peptida C de conexiune este apoi scindată enzimatic din - proinsulină pentru a produce insulină umană. [47] Insulina umană produsă prin tehnologia ADNr este mai puțin antigenică decât cea din surse animale.

Deși insulina este ușor disponibilă din surse naturale (de exemplu, țesutul pancreatic porc și bovin), sintezele parțiale și modificările moleculare au fost dezvoltate ca bază pentru studiile SAR. Astfel de studii au arătat că unitățile de aminoacizi nu pot fi îndepărtate din lanțul peptidic de insulină A fără o pierdere semnificativă a activității hormonale. Câțiva aminoacizi ai lanțului B, totuși, nu sunt considerați esențiali pentru activitate. Până la primele șase și ultimele trei unități de aminoacizi pot fi îndepărtate fără o scădere semnificativă a activității. [23]

Doi analogi de insulină, care diferă de hormonul părinte prin faptul că capătul NH_2 - terminal al lanțului A ($A1^{)}$ glicină a fost înlocuit cu L- și, respectiv, D-alanină, au fost sintetizați de către Cosmatos și colab. [48] pentru studii SAR. Potențele relative ale analogilor L și o dezvăluie SAR-uri interesante. Analogii l- și D-alaninei sunt 9,4 și , respectiv, 95% la fel de puternici ca insulina în oxidarea glucozei. Afinitatea relativă de legare la celulele adipoase izolate este raportată a fi de aproximativ 10% pentru analogul L- și 100% pentru analogul D . Aparent, substituția pe *carbonul* a al glicinei ^{A1} al insulinei cu un metil într-o configurație particulară interferează cu legarea; prin urmare, analogul rezultat (cel al ALANINEI) este mult mai puțin activ. Substituția metilului în configurația opusă nu afectează nici legarea, nici bioactivitatea.

Modificările moleculare ale insulinei asupra grupărilor amino par să reducă bioactivitatea, dar modificările grupării c amino a lizinei numărul 29 de pe lanțul B (B-29) pot produce analogi activi. În consecință, May el al. [40] $^{N\text{-}c\text{-}(4\text{-})\text{biotinil insulină de mărime}}$ sintetică , care era echipotent cu insulina naturală. Complexele acestui derivat de biotinil-insulină cu avidină au fost de asemenea preparate și evaluate biologic; aceste complexe au prezentat o scădere a potenței la 5% din cea a insulinei. Se așteaptă ca astfel de complecși conjugați cu feritină să fie utili în dezvoltarea coloranților cu microscopul electronic al receptorilor de insulină.

Modificarea structurii terțiare a insulinei pare să reducă drastic activitatea biologică, precum și legarea receptorilor. Structura tridimensională furnizată de cristalografia cu raze X a monomerului de insulină a scos la iveală o față hidrofobă expusă despre care se crede că este implicată direct în interacțiunea cu receptorul. Astfel, pierderea - activității biologice a derivaților de insulină, produsă prin modificare chimică, poate fi interpretată în termeni de afectare negativă a acestei regiuni hidrofobe. De asemenea, variația speciilor în această regiune hidrofobă este foarte neobișnuită.

Insulina este inactivată in vivo de *(a)* un sistem imunochimic din sângele pacienților tratați cu insulină, *(b)* reducerea legăturilor disulfurice (probabil de glutation) și *(c)* insulinaza (o enzimă proteolitică) care apare în ficat. Pepsina și chimotripsina hidrolizează unele legături peptidice care conduc lo

inactivare. Insulina este inactivată de agenți reducători, cum ar fi hisulfitul de sodiu. acid sulfuros și hidrogen.

Progresele în domeniul mecanismelor moleculare ale insulinei au fost revizuite51 [cu] accent pe interacțiunile receptorilor . efectul asupra structurii și funcțiilor membranului, efectele asupra enzimelor și rolul mesagerilor secundi. Se crede că receptorul insulinei este un complex glicoproteic cu un $M_{r\ ridicat}$. aproximativ 130.000 Da și două unități identice cu un M, de 95.000 Da unite între ele *prin legături* disulfură . tor precum și alte proteine intracelulare [52,53] În plus, legarea insulinei la receptorii săi poate duce la generarea unui al doilea mesager intracelular solubil (posibil o peptidă) care poate media o anumită activitate a insulinei legată de activarea enzimelor precum piruvat dehidrogenaza și glicogen sintetaza. Complexul receptor de insulină devine interiorizat și poate servi ca vehicul pentru translocarea insulinei la lizozomi, în care poate fi descompus și reciclat înapoi în membrana plasmatică. Timpul de înjumătățire al insulinei este de aproximativ 10 ore.

Legarea insulinei la țesutul său țintă este determinată de mai mulți factori. Numărul de receptori din țesutul țintă și afinitatea lor pentru insulină sunt doi determinanți importanți . Acești factori variază substanțial de la țesut la țesut. Un alt aspect important este concentrația de insulină în sine.

Nivelurile crescute de insulină circulantă scad numărul de receptori de insulină de pe suprafețele celulelor țintă și invers. Alți factori care afectează legarea insulinei de receptorii săi includ pH-ul. temperatura, compoziția lipidelor membranei și puterea ionică. [53] Prin urmare, este de imaginat că afecțiunile asociate cu rezistența la insulină, cum ar fi obezitatea și diabetul zaharat de tip I și II. ar putea fi cauzată de modificarea activității receptorului kinazei sau generarea afectată de mesageri secundari (M scăzut, peptide), degradarea crescută a mesagerului sau mai puține substraturi (enzime implicate în activitatea metabolică) pentru mesager sau receptor kinaza. [M]

Efectele metabolice ale insulinei. Insulina are efecte pronunțate asupra metabolismului carbohidraților, lipidelor și proteinelor. [55] Principalele țesuturi afectate de insulină sunt mușchii (cardiaci și scheletici), țesutul adipos și ficatul. Rinichiul este mult mai puțin sensibil, iar alții (de exemplu, țesutul cerebral și celulele roșii din sânge) nu răspund deloc. Acțiunile insulinei sunt foarte complexe și diverse. Deoarece multe dintre acțiunile insulinei sunt mediate de mesageri secundi, este dificil să se facă distincția între acțiunile sale primare și secundare.

În țesutul muscular și adipos, insulina promovează transportul glucozei și al altor monozaharide prin membranele celulare; de asemenea, facilitează transportul aminoacizilor, ionilor de potasiu, nucleozidelor și fosfatului ionic. Insulina activează, de asemenea, anumite enzime - kinaze și glicogen sintetaza din țesutul muscular și adipos. În țesutul adipos, insulina scade eliberarea de acizi grași indusă de epinefrină sau glucagon. cAMP promovează eliberarea acizilor grași din țesutul adipos; acolo in primul rand. este posibil ca insulina să scadă eliberarea de acizi grași prin reducerea nivelurilor tisulare de AMPc. Insulina facilitează, de asemenea, încorporarea aminoacizilor intracelulari în proteine.

Se crede că insulina influențează sinteza proteinelor la nivel ribozomal în diferite țesuturi. [56] În mușchii scheletici, în sulină stimulează predominant translația prin creșterea ratei de inițiere a sintezei proteice și a numărului de ribosomes . În ficat, efectul predominant este asupra transcripției . În mușchii cardiaci, se crede că insulina scade rata de degradare a proteinelor.

În ficat, nu există nicio barieră în calea transportului de glucoză în celule: cu toate acestea, insulina influențează metabolismul hepatic, scăderea producției de glucoză, scăderea producției de uree, scăderea nivelului cAMP și creșterea absorbției de potasiu și fosfat. Nivelurile mai scăzute de cAMP au ca rezultat scăderea activității glicogen fosforilazei, ceea ce duce la descompunerea glicogenului și creșterea activității glicogen sintetazei. Se pare că insulina induce enzime hepatice specifice implicate în glicoliză, în timp ce inhibă enzimele gluconeogenice. Titus, insulina promovează utilizarea glucozei prin glicoliză prin creșterea sintezei glucokinazei, fosfofructokinazei și piruvat kinazei. Insulina scade disponibilitatea glucozei din gluconeogeneză prin suprimarea piruvat carboxilază, fosfoenolpyntvate car boxykinasc. fructoza-l.6-difosfat.se. și glucozo-*-fosfatază.

Efectele insulinei asupra metabolismului lipidic au avut, de asemenea, importantă în țesutul adipos, aceasta are o acțiune antilipolitică (adică un elfecl care se opune descompunerii trigliceridelor acizilor grași). De asemenea, scade (aportul de glicerol la ficat. Astfel, în toate aceste două situsuri, insulina scade disponibilitatea precursorilor pentru formarea trigliceridelor. Insulina este necesară pentru activarea și sinteza lipoprotein lipazelor, enzime responsabile pentru scăderea lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDlr și alte efecte de stimulare a țesutului periferial). sinteza acizilor grași (lipogeneza în ficat.

Diabetul niellitus este o boală sistemică cauzată de o scădere a secreției de insulină sau de o sensibilitate redusă sau de răspuns la insulină de către țesutul țintă (activitatea receptorului de insulină). Boala se caracterizează prin hiperglicemie.hiperlipidemie . și hiperaminoacidemie. Diabetul zaharat este asociat frecvent cu dezvoltarea bolilor macrovasculare, neuropatiei și aterosclerozei. Au fost recunoscute și clasificate diferite tipuri de diabet, iar patofiziologia lor a fost discutată.

Cele două tipuri majore de diabet sunt diabetul zaharat insulinodependent de tip I (IDDM). și tipul II. diabet zaharat neinsulino-dependent (NIDDM). Diabetul de tip I (cunoscut și sub denumirea de diabet juvenil) se caracterizează printr-o distrugere a celulelor ^ pancreatice, ducând la o deficiență a secreției de insulină. Complexele autoimune și virusurile lune au fost menționate ca două posibile cauze ale distrugerii ^-ccll. În general, în diabetul de tip I, sensibilitatea receptorilor la insulină nu este scăzută. Diabetul de tip II, cunoscut și sub denumirea de diabet zaharat, este caracterizat în primul rând prin defecte ale receptorului de insulină sau defecte ale receptorului postinsulinic. Nu există nicio diminuare a celulelor /J. iar secretia de insulina este relativ normala. În realitate . cu toate acestea, cele două tipuri de diabet arată o suprapunere considerabilă a caracteristicilor clinice. [57]

Diabetul zaharat este asociat atât cu microangiopatia (lezarea vaselor mai mici, de exemplu, ochii și rinichii), cât și macroangiopatia (lezarea vaselor mai mari, de exemplu, roza aterosclei). Hiperlipidemia (caracterizată printr-o creștere a concentrației de lipoproteine precum VLDL. lipoproteinele cu densitate intermediară [IDL|. și LDL) a fost implicată,

stabilitate mai mare decât soluțiile acide; Soluțiile neutre de insulină își mențin potența aproape completă atunci când sunt tratate cu pietre până la 18 luni la 5 și 25°C. După cum este menționat în Tabelul 25-7, diferitele preparate diferă în ceea ce privește debutul și durata acțiunii. Un dezavantaj major al insulinei obișnuite este durata scurtă de acțiune (5 până la 7 ore), care necesită administrarea acesteia de mai multe ori pe zi.

Au fost făcute multe încercări de a prelungi durata de acțiune a insulinei, de exemplu, dezvoltarea formelor de insulină mai puțin solubile în apă decât insulina obișnuită foarte solubilă (în fluidele corpului). Preparatele de insulină protamină s-au dovedit a fi mai puțin solubile și mai puțin ușor absorbite din țesutul corpului. Suspensiile de protamină zinc insulină (PZI) au avut o acțiune chiar mai lungă (36 de ore) decât insulina protamină; acestea sunt preparate prin amestecarea insulinei, protaminei și clorurii de zinc cu o soluție tamponată. Raporturile obișnuite de insulină/PZI în preparatele utile clinic variază de la 2:1 la 4:1.

Suspensia de insulină cu izofan încorporează unele dintre calitățile injectării obișnuite de insulină și are, de obicei, o acțiune suficient de lungă (deși nu la fel de mult ca PZI) pentru a proteja pacientul de la o zi la alta (termenul de *izofan* este derivat din grecescul *iso* și *phane.* adică egal și , respectiv, aparență). Insulina izofană este preparată prin controlul atent al raportului protamină/insulină și formarea unei entități cristaline care conține cantități stoechiometrice de sulină și protamina. (Insulina izofană este cunoscută și sub numele de *NPH ;* N indică pH neutru. *P* reprezintă protamina, iar *H* pentru Hegedorn. Dezvoltatorul produsului.) Insulina NPH are un debut mai rapid și o durată de acțiune mai scurtă (28 ore) decât PZI. NPH se administrează în doze unice de dimineață și în mod normal prezintă o activitate mai mare în timpul zilei decât

timp de noapte. NPH și insulina obișnuită pot fi combinate convenabil și eficient pentru mulți pacienți cu diabet.

Pozologia diferitelor preparate de insulină este rezumată în Tabelul 25-7.

O preocupare majoră cu insulinele PZI și NPH este antigenitatea potențială a protaminei (obținută din pește). Această îngrijorare a dus la dezvoltarea insulinelor lente. Prin variarea cantităților de zinc în exces, prin utilizarea unui tampon acetat (în loc de fosfat) și prin ajustarea pH-ului. au fost preparate două tipuri de lente insu lin. La concentrații mari de zinc, o formă microcristalină precipită și se numește *ultralentă. Insulina* ul tralente este relativ insolubilă și are un debut mai lent și o durată de acțiune mai lungă decât PZI. La o concentrație de zinc relativ Io» precipită o formă amorfă și se numește *insulină semilentă.* Acesta din urmă este mai solubil și are un debut mai rapid și o durată de acțiune mai scurtă decât insulinele obișnuite. Un al treilea tip de suspensie de insulină, insulina lente, este un amestec 70:30 de insuline ultralente și semilente. Insulina de post are un debut rapid si o durata intermediara de actiune (comparabila cu cea a insulinei NPH). Insulinele Lente sunt incompatibile chimic cu insulinele PZI și NPH din cauza sistemului tampon diferit utilizat la prepararea acestor insuline (un tampon acetat este utilizat în insulinele lente și un tampon fosfat este utilizat în insulinele PZI și NPH). Dozajul și sursele sunt rezumate în Tabelul 25-8.

În plus, insulina obișnuită va rămâne cu acțiune rapidă atunci când este combinată cu NPH, dar nu și atunci când este adăugată la lente. Acțiunea rapidă a insulinei obișnuite este neutralizată de excesul de zinc prezent în insulina lente. [5 ' 1 Sunt disponibile] produse similare [1 ' 1] care conțin insulină umană derivată din rDNA (în loc de insulină derivată din bovine și porcine).

Progresul în căile alternative de administrare a insulinei a fost determinat de problemele asociate cu terapia convențională cu insulină, menționate mai sus. În primul rând, au fost dezvoltate diferite tipuri de dispozitive electromecanice (pompe de perfuzie), cu scopul de a reduce fluctuațiile - nivelului de glicemie asociate cu terapia convențională cu insulină (injecții subcutanate). Aceste pompe de perfuzie continuă sunt sisteme cu buclă închisă sau cu buclă deschisă. Scopul final al cercetării în acest domeniu este dezvoltarea unui dispozitiv implantabil (miniatural) fiabil pentru utilizare pe termen lung, care ar elimina necesitatea administrării zilnice și a monitorizării nivelului de glucoză din sânge. Al doilea domeniu de cercetare studiază căi alternative de administrare, cum ar fi orală, nazală și rectală.

TABLE 25-8 Dosage and Source of Insulin Preparations

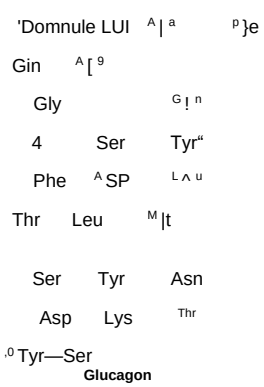
USP Insulin Type	Strengths and Sources	Usual Adult Dose*
Insulin injection (regular insulin, crystalline zinc insulin, Cispro)	U-40 mixed. U-100 mixed: purified heel', pork; purified pork: biosynthetic human: semisynthclic human U-500: purified pork	Diabetic hyperglycemia: SC. as directed by physician 15-30 minutes before meals up to l.i.d, orq.i.d.
Isophane insulin suspension (NPH insulin)	U-10 mixed. U-400 mixed: beef; purified beef, pork; purified pork; biosynthetic human: semisyntbeue human	SC, at directed by physician, q.d. 30-60 minutes before breakfast: an additional dose before breakfast may be necessary for some patient* about 30 minutes before a meal or at bedtime
Isophane insulin suspension (70%) and insulin injection (30%)	U-100: purified pork: scmisynthetic human	SC. as directed by physician, q.d. 15-30 minutes before breakfast, or as directed
Insulin zinc suspension (Lente insulin)	LI-40 mixed. U-100 mixed: beef; purified beef; purified pork: biosynthetic human; xemisynihctic human	SC. as directed by physician, q.d. 30-60 minutes before breakfast: an additional dose may be necessary for Mime patients about 30 minutes before a meal or at bedtime
Extended insulin zinc suspension (Ultralente insulin)	11-40 mixed. U-100 mixed; beef: purified beef	SC. as directed by physician, q.d. 30-60 minute' before breakfast
Prompt insulin zinc suspension (Semilente insulin)	U40 mixed. U-100 mixed: beef; purified pork	SC, as directed by physician, q.d. 30-60 minute[5] before breakfast: an additional dose may hr necessary for some patients about 30 minute» before a meal or at bedtime
Protamine zinc insulin suspension (PZI Insulin)	U40 mixed. U-100 mixed: purified pork	SC, us directed by physician, q.d. 30-60 minute before breakfast

SC. subcutaneously.
''See USP DI Tor complete dosage information

Rezultatele preliminare indică faptul că absorbția insulinei la aceste locuri nu este uniformă și este imprevizibilă. A treia abordare pentru corectarea problemelor terapiei convenționale cu insulină este de a suplimenta pancreasul defect prin transplant cu un pancreas care funcționează normal de la un donator adecvat. Problema majoră a acestei abordări este respingerea pancreasului donator de către primitor, precum și problemele asociate cu drenarea enzimelor exocrine. O procedură modificată transplantează numai celule viabile de insuliță pancreatică sau pancreasul fetal sau neonatal. Posibilitatea rămâne, totuși, ca în diabetul de tip I, celulele *0 pancreatice nou transplantate* să poată fi distruse prin același proces autoimun care a provocat boala în primul rând.

GLUCAGON

Glucagon, USP. Hormonul hiperglicemic-glicogenolitic elaborat de *celulele* a pancreasului este cunoscut sub numele de glucagon. Conține 29 de resturi de aminoacizi în secvența prezentată. Glucagonul a fost izolat din fracția amor phnus a unei probe de insulină comercială (4% glucagon).



Glucagon

Atenția s-a concentrat asupra glucagonului ca factor în patologia diabetului uman. Conform lui Unger ct al.. [62,] următoarele observații susțin această implicație a glucagonului : niveluri crescute de glucagon în sânge (hiperglucagonemia) au fost observate în asociere cu fiecare tip de hiperglicemie ; când secreția atât de glucagon cât și de insulină este suprimată, hiperglicemia nu este observată decât dacă nivelurile glucagonului sunt restabilite la normal prin administrarea de glucagon; suprimarea eliberării glucagonului indusă de somatostatina la animalele și oamenii diabetici restabilește nivelul zahărului din sânge la normal și ameliorează anumite alte simptome ale diabetului.

Unger et al. [62] propun că, deși rolul major al insulinei este reglarea transferului de glucoză din sânge la stocarea în țesuturile sensibile la insulină (de exemplu, ficat, grăsime și mușchi), rolul glucagonului este reglarea mobilizării hepatice a glucozei stocate. Principala consecință a concentrațiilor mari de glucagon este eliberarea mediată de ficat în sânge a unor concentrații anormal de mari de glucoză, determinând astfel hiperglicemie persistentă. Acest lucru indică faptul că un exces relativ de glucagon este un factor esențial în dezvoltarea diabetului.

Solubilitatea glucagonului este de 50 gg/mL în majoritatea tampoanelor între pH 3,5 și 8,5. Este solubil. I până la 10 mg/ml. în intervalele de pH 2,5 până la 3,0 și 9,0 până la 9,5. Soluțiile de 200 ^ug/mL la pH 2,5 până la 3,0 sunt stabile timp de cel puțin câteva luni la 4°C dacă sunt sterile. Pierderea activității prin formarea de fibrile are loc cu ușurință la concentrații mari de glucagon la temperatura camerei sau mai mult la pH 2,5. Punctul izoelectric pare să fie la pH 7,5 până la 8,5. Deoarece a fost izolat de insulina comercială, proprietățile sale de stabilitate ar trebui să fie comparabile cu cele ale insulinei.

Ca și în cazul insulinei și al altor hormoni polipeptidici . situsurile receptorilor sensibile la glucagon din celulele țintă leagă glucagonul. Această interacțiune hnrmon-receptor duce la activarea adenilat-ciclazei membranare, care catalizează formarea cAMP. Astfel, nivelurile intracelulare de AMPc sunt crescute . Modul de acțiune al glucagonului în glicogenoliză este practic același cu mecanismul epinefrinei (adică stimularea adenilat-ciclazei). Ulterior, creșterea cAMP activează protein kinaza care catalizează fosforilatina fosforilaze kinazei la fasfofosforilaze kinazei. Acesta din urmă este necesar pentru activarea fosforilazei pentru a forma fosfrilaza a. În cele din urmă, fosforilaza *a* catalizează glicogenoliza, care stă la baza acțiunii hiperglicemice a glucagonului. Deși atât glucagonul cât și epinefrina exercită acțiune hiperglicemiantă prin cAMP. glu cagon afectează celulele hepatice, iar epinefrina afectează atât celulele musculare, cât și cele hepatice.

Fain [63] a trecut în revistă numeroasele fenomene asociate hormonilor. membrane și nucleotide ciclice, inclusiv mai mulți factori care activează glicogen fosforilaza în ficatul de șobolan. Acești factori implică nu numai glucagonul, ci și vasopresina și catecolaminele. Minele de glucagon și ^-catechola își mediază efectele asupra glicogen fosforilazei prin cAMP, dar pot interveni și alți factori.

Glucagonul exercită alte efecte biochimice. Gluconeogeneza hepatică este stimulată de glucagon, iar aceasta este însoțită de formarea sporită a ureei. Glucagonul inhibă încorporarea aminoacizilor în proteinele hepatice. Sinteza acizilor grași este redusă de glucagon. Formarea colesterolului este, de asemenea, redusă. Cu toate acestea, glucagonul activează lipazele hepatice și stimulează cetogeneza. În cele din urmă, disponibilitatea acizilor grași din trigliceridele hepatice este crescută, oxidarea acizilor grași crește acetil-CoA și alte acil-CoA. iar cetogeneza este promovată. Deoarece glucagonul influențează creșterea nivelurilor de AMPc, eliberarea de glicerol și acizi grași liberi din țesutul adipos este, de asemenea, crescută.

Glucagonul, al cărui efect reglator asupra metabolismului carbohidraților și acizilor grași este bine înțeles, este important din punct de vedere terapeutic. Il este recomandat pentru tratamentul reacțiilor hipoglicemice severe cauzate de administrarea de insulin la pacienții diabetici sau psihiatrici. Desigur, acest tratament este eficient numai atunci când este disponibil glicogenul hepatic. Greața și vărsăturile sunt cele mai frecvent întâlnite reacții la glucagon.

Doza uzuală: parenterală, adulți, 500 /zg până la I mg (0,5 până la I unitate), repetată în 20 de minute dacă este necesar: pediatric. 25 /zg/ kg greutate corporală, repetat în 20 de minute dacă este necesar.

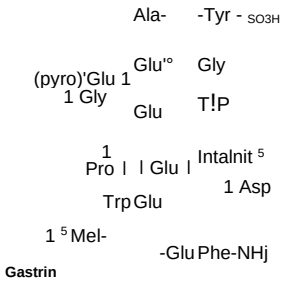
Hormoni gastrointestinali

Există o gamă formidabilă de hormoni polipeptidici ai tractului gastro-intestinal, care include secretină, zimin pancreo-colecistochinină. gastrină, motilină. neurotensină, peptidă intestinală vasoactivă, somatostatina și altele. Biosinteza . chimia, secreția și acțiunile acestor hormoni au fost revizuite. [64]

GASTRIN

Gastrin este o polipeptidă cu 17 reziduuri izolată din mucoasa antrală. A fost izolat inițial în două forme diferite. Într-una dintre forme, reziduul de tirozină din poziția 12 este sulfat . Ambele forme sunt biologic active. Răspunsul colinergic la prezența alimentelor în tractul gastrointestinal oferă stimulul pentru secreția de gastrină. Scăderea pH-ului în stomac inhibă secreția de gastrină. Au fost revizuite efectele modificării structurale a gastrinei asupra secreției de acid gastric. [65] Aceste studii au arătat că cele patru reziduuri de la capătul COOH păstrează o activitate biologică semnificativă și că reziduul de aspartat este cel mai critic pentru activitate. Cea mai importantă acțiune a gastrinei este stimularea secreției de acid gastric și pepsină. Alte acțiuni ale gastrinei includ secreția crescută a enzimelor pancreatice, contracția mușchilor netezi: secreția de apă și electroliți de către stomac și pancreas:

absorbția de apă și electroliți de către intestinul subțire și secreția de insulină, glucagon și somatostatina. Un derivat sintetic de penta peptidă, pentagastrina. este utilizat în prezent ca secretagog gastric-acid.



Gastrin

Pentagastrina. Pentagastrina (Pcptavlon). un secretagog fiziologic al acidului gastric, este derivatul pentapeptidic sintetic A'-r-butiloxicarbonil-/3-alanil-L-triptofil-L-metionil-L-aspartil-i.-fenilalanil amida. Conține amida tetrapeptidică COOH-tcrminală (H • Try • Met ■ Asp • Phe • NH,). care este considerat a fi centrul activ al gastrinelor naturale. În consecință, pentagastrina pare să

au proprietățile fiziologice și farmacologice ale gastrinelor, inclusiv stimularea secreției gastrice, secreția de pepsină, motilitatea gastrică, secreția pancreatică de apă și bicarbonat, secreția de enzime pancreatice, fluxul biliar și debitul de bicarbonat, secreția de factor intrinsec și contracția vezicii biliare.

Pentagastrina este indicată ca agent de diagnostic pentru a evalua funcția secretorie a acidului gastric și este utilă în testarea anaciditățli la pacienții cu suspiciune de anemie pernicioasă, gastrită atrofică sau carcinom gastric, hipersecreție în ulcer duodenal suspectat sau ulcer stomal postoperator și tumoră Zollinger-Ellison.

Pentagastrina se administrează de obicei subcutanat: doza optimă este de 6/zg/kg. Secreția de acid gastric începe la aproximativ 10 minute după administrare, iar răspunsurile maxime apar de obicei în 20 până la 30 de minute. Durata obișnuită de acțiune este de la 60 la 80 de minute. Pentagastnn are un timp de înjumătățire plasmatică relativ scurt, poate mai puțin de 10 minute. Datele disponibile din studiile metabolice indică faptul că pentagastrina este inactivată de ficat, rinichi și țesuturi ale intestinului superior.

Contraindicațiile includ hipersensibilitatea sau idiosincrazia la pentagastrină. Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boală pancreatică, hepatică sau biliară.

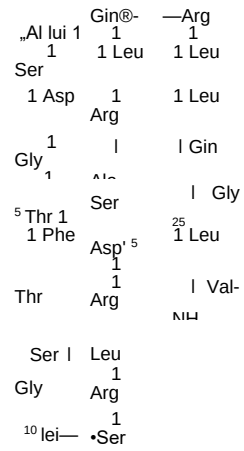
SECRETIN

Secretina este o polipeptidă cu 27 de aminoacizi care este similară structural cu glucagonul. Prezența acidului în intestinul subțire este cel mai important stimul fiziologic pentru secreția secretinei. Acțiunea principală a secretinei este asupra celulelor acinare pancreatice care reglează secreția de Waler și bicarbonat. Secretina promovează, de asemenea, secreția de enzime pancreatice, într-o măsură mai mică. Secretina inhibă eliberarea gastrinei și. deci acid gastric. De asemenea, crește timpul de golire a stomacului prin reducerea contracției sfincterului piloric. [64]

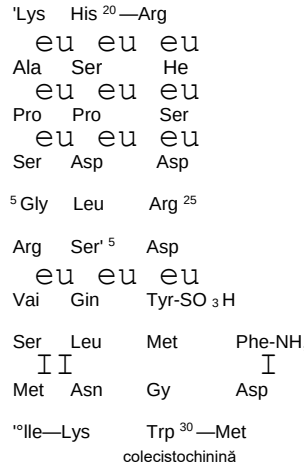
COLECISTOKININA-PANCREOZIMINA

Inițial se credea că colecistochinina și pancreozimina sunt doi hormoni diferiți. Colecistokinina a fost

se crede că este responsabilă pentru contracția vezicii biliare, în timp ce se credea că pancreozimina induce secreția de enzime pancreatice. Acum este clar că ambele acțiuni sunt cauzate de o singură polipeptidă cu 33 de reziduuri, denumită *eholecystok.ittitt-pancreoz.yntitt* (CCK-PZ). CCK-PZ



este secretat în sânge ca răspuns la prezența alimentelor în duoden, în special a acizilor grași cu câine lungă. Cele cinci resturi de aminoacizi COOH-terminal sunt identice cu cele din gastrină. Octapeptida COOH-terminală păstrează activitatea completă a hormonului părinte.



colecistochinină

Octapeptida se găsește în intestin, precum și în sistemul nervos central. SAR-urile colecistokininei au fost revizuite ." [4] Octapeptida COOH-terminală este prezentă în concentrații semnificative în sistemul nervos central. - Acțiunile sale posibile aici, implicațiile terapeutice în tratamentul bolii Parkinson și schizofreniei și SAR-ul său au fost revizuite. [65]

PEPTIDA INTESTINALA VASOACTIVA

Peptida intestinală vasoactivă (VIP) este distribuită pe scară largă în organism și se crede că apare în tractul gastrointestinal. Este o polipeptidă cu 28 de reziduuri cu similitudini structurale cu secretina și glucagonul. Determină vasodilatație și crește contractibilitatea cardiacă. VIP stimulează secreția de bicarbonat, relaxează mușchii gastrointestinali și alți netezi, stimulează glicogeneza, inhibă secreția de aeid gastric și stimulează secreția de insulină. Rolul său hormonal și neurotransmițător a fost investigat. [6 "]

PEPTIDĂ INHIBATORIE GASTRICĂ

Secretina

Peptida inhibitorie gastrică (GIP) este o polipeptidă de 43 de aminoacizi - izolată din duoden. Secreția de GIP în sânge este stimulată de alimente. Acțiunea principală a GIP este inhibarea secreției gastrice de aeid. Alte acțiuni includ stimularea secreției de insulină și glucagon și stimularea secreției intestinale. [64]

MOTILIN

Motilin este o polipeptidă cu 22 de reziduuri izolată din duodul num. Secreția sa este stimulată de prezența acidului în

„Lis lui [20]— Lys
eu eu eu
Ser Vai Try
eu eu eu
Asp Ala Leu
eu eu eu
Ala Met Asn
[5] Val Gin Ser [25]

Plie Lys [5] minciună
eu eu eu
Thr Arg Leu
eu eu eu
Asp Leu Asn
eu eu
Asn Arg

[10] Tyr—Thr
Peptidă intestinală vasoactivă

duodenul. Motilina inhibă activitatea motorie gastrică și întârzie golirea gastrică.

NEUROTENSINA

Neurotensina este o peptidă cu 13 aminoacizi, izolată mai întâi din hipotalamus bovin. Acum a fost identificat în tractul intestinal. Mucoasa ileală conține 90% din neurotensiunea totală a corpului. Este implicat ca un factor de eliberare pentru mai multe adenohipofizare honnoncs. Determină vasodilatație . crește penneabilitatea vasculară. și crește secreția de gastrină. Scade secretia de acid gastric si secretina.

Hormonul paratiroidian

Acest hormon este o polipeptidă liniară care conține 84 de resturi de aminoacizi. Studiile SAR [67] ale hormonului paratiroidian bovin au arătat că activitatea biologică este reținută de un fragment NH-terminal format din 8 resturi de aminoacizi. Reglează concentrația ionului de ealciu în plasmă în limitele normale, în ciuda variațiilor în aportul de calciu, excreția și anabolismul în os. De asemenea, pentru acest hormon. cAMP este implicat ca un al doilea mesager. Hormonul paratiroidian activează adenilat ciclaza în celulele renale și scheletice, iar acest efect promovează formarea cAMP din ATP. file eAMP crește sinteza și eliberarea enzimelor lizozomale necesare pentru mobilizarea calciului din os.

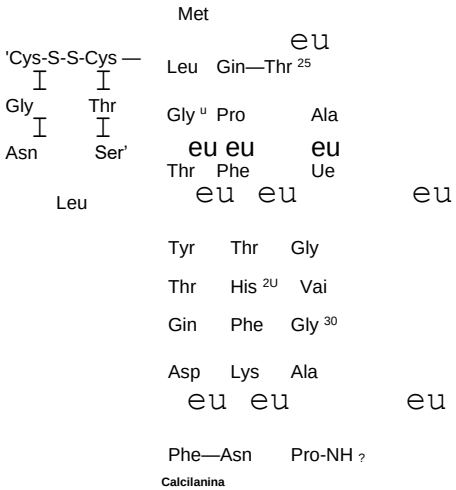
Injecție cu paratiroidă, USP. **Injecția cu paratiroidă a fost utilizată terapeutic ca agent antihipocalcemic pentru controlul temporar al tetaniei în hipoparatiroidismul acut.**

CALCITONINA

Calcitonina (tirocalcitonina) este un hormon polipeptidic cu 32 de aminoacizi secretat de celulele parafoliculare ale glandelor tiroide ca răspuns la hipocalcemie. Întreaga peptidă cu 32 de reziduuri pare să fie necesară pentru activitate, deoarece fragmentele mai mici sunt total inactive. Caracteristicile structurale comune ale calcitoninei izolate de la diferite specii sunt o prolinamidă terminală COOH. o legătură disulfurică între reziduurile l

și 7 al NH? terminus și o lungime a lanțului de 32 de resturi. Calcitonina inhibă resorbția calciului din oase, provocând hipocalcemie, cu modificări paralele ale concentrației plasmatice de fosfat. În general, calcitonina anulează efectele osteolitice ale hormonului paratiroidian.

Potențialele utilizări terapeutice ale calcitoninei sunt în tratarea - hiperparatiroidismului, osteoporozei și a altor tulburări osoase, hipercalcemiei maligne și hipercalcemiei idiopatice.



Calcilanina

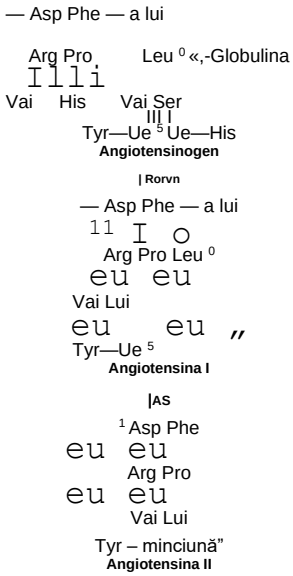
Angiotensine

Sinteza angiotensinelor în plasmă este inițiată de acțiunea catalitică a reninei (o peptidază elaborată prin rinichi) asupra angiotensinogenului. o «-ghibulină produsă de ficat și găsită în plasmă. Acţiunea hidrolitică a reninei asupra angiotensinogenului produce angiotensină l. o decapeptidă formată din primele 10 resturi ale segmentului NHj-tcrminal al angiotensinogenului. Angiotensina I are activitate farmacologică slabă . Se transformă în angiotensină 11. o octapcptidă. prin acțiunile catalitice ale enzimei de conversie a angiotensinei (ACE). Angiotensina II este o peptidă foarte activă și este hidrolizată la angiotensină 111. o heptapeptidă, de către o aminopeptidază . Angiotensina 111 păstrează cea mai mare parte a activității farmacologice a precursorului său. Degradarea ulterioară a angiotensinei III duce la fragmente de peptide inactive farmacologic.

Angiotensina II este forma cea mai activă; prin urmare, este cea mai investigată angiotensină pentru acțiunea farmacologică și SAR. Cele două acțiuni principale ale angiotensinei II sunt vasoconstricția și stimularea sintezei și secreției de aldosteron de către cortexul suprarenal. Ambele acțiuni duc la hipertensiune arterială.

Au fost revizuite mecanismele și locurile de acțiune ale agoniștilor și antagoniștilor angiotensinei în ceea ce privește activitatea biologică și interacțiunile cu receptorul/" [8] În plus, compușii care inhibă ACE au găsit utilizare terapeutică ca agenți antihipertensivi (de exemplu, captopril). Sinteza și activitatea biologică a mai multor inhibitori ai ECA au fost revizuite." [9] În plus, agenții utilizați pentru a viza această enzimă sunt discutați în secțiunea cardiovasculară a acestui texthook.

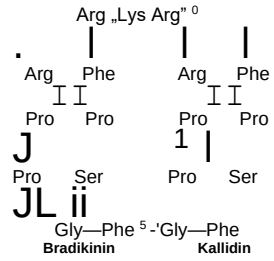
Amida de angiotensină. **Amida de angiotensină (Hipertensină) este o polipeptidă sintetică (li.-aspariginil-5-i.-valină angio-**



tensin octapeptide) și are o activitate presară de două ori mai mare decât a unei giotensine II. Il este disponibil farmaceutic sub formă de pulbere liofilizată pentru injecție (0,5 până la 2,5 mg diluat în 500 ml de clorură de sodiu injectabil sau dextroză 5% pentru injecție) pentru a fi administrat prin perfuzie continuă. Efectul presor al angiotensinei se datorează unei creșteri a rezistenței periferice: constrânge vasele de rezistență, dar are o acțiune de stimulare mică sau deloc asupra inimii și un efect redus asupra vaselor de capacitate. Angiotensina a fost utilizată ca adjuvant în diferite stări hipotensive. Este util în principal în controlul hipotensiunii acute în timpul administrării de anestezice generale care sensibilizează inima la efectele catecolaminelor.

Plasmakinlns

Bradikinina și kalidina sunt vasodilatatoare puternice și agenți hipotensivi care au structuri peptidice diferite: bradikinina este o nonapeptidă, în timp ce kalidina este o decapeptidă. Kallidin este lisil-bradikinină; adică. are o lizină suplimentară la NH. capătul lanțului. Acești doi compuși sunt disponibili din kininogen. o globulină sanguină, la hidroliză. Tripsina, plasmina sau proteazele anumitor veninuri de șarpe pot cataliza hidroliza kininogenului.



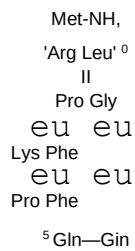
Bradikinin **Kallidin**

Bradikinina este unul dintre cele mai puternice vasodilatatoare cunoscute: 0,05 până la 0,5 /zg/kg intravenos poate scădea tensiunea arterială la toate mamiferele investigate până acum.

Deși kininele în sine nu sunt folosite ca medicamente. Preparatele enzimatice de kalikreină care eliberează bradikinina din precursorul inactiv au fost utilizate în tratamentul bolii Raynaud, claudicației și bolilor circulatorii ale fondului ocular. *(Kalikreinele* este termenul folosit pentru a desemna grupul de enzime proteolitice care catalizează hidroliza kininogenului. formând bradikinina.)

SUBSTANȚA P

Substanța P este o polipeptidă constând din 11 resturi de aminoacizi. Acesta a fost implicat în transmiterea informațiilor senzoriale „dureroase" prin măduva spinării către centrii superiori din sistemul nervos central. [70] „ [72] Substanța P este localizată în Uberele senzoriale aferente primare. Alte efecte farmacologice sunt vasodilatația, stimularea mușchilor netezi, stimularea secreției salivare și diureza. În plus, această neuropeptidă contribuie la unele răspunsuri inflamatorii. Aproximativ 50% din neuropeptidele cunoscute sunt extinse în precursori biologici, care necesită precursori de neuropeptide prelungiți sub formă biologică. Amidarea posttranslațională carboxi-terminală pentru activitatea biologică Se efectuează multe cercetări pentru a exploata acest mecanism de inflamație.



Substanța P

Tiroglobulina

Tiroglobulina, o glicoproteină, este compusă din mai multe lanțuri pep tide: conține, de asemenea, 0,5 până la 1% iod și 8 până la 10% carbohidrați sub formă de două tipuri de polizaharide. Formarea tiroglobulinei este reglată de TSH. Tiroglobulina nu are proprietăți hormonale. Trebuie hidrolizat pentru a elibera iodotironinele hormonale tiroxină și liotironina (vezi „Hormonii tiroidieni" în capitolul 19).

PROTEINE DIN SANG

Sângele este sistemul de transport al organismului și astfel îndeplinește funcții distributive importante. Având în vedere multitudinea de materiale transportate de sânge (ex. nu

trients. oxigen, dioxid de carbon, deșeuri ale metabolismului , sisteme tampon, anticorpi, enzime și hormoni), chimia sa este foarte complexă. În general, aproximativ 45% constă din elementele formate care pot fi separate prin centrifugare, iar dintre acestea, doar 0,2% sunt altele decât eritrocite . 55% din plasma îndepărtată conține aproximativ 8% solide, din care o mică parte (mai puțin de 1%) poate fi îndepărtată prin coagulare pentru a produce plasmă defibrinată, numită *ser.* Serul conține compuși anorganici și organici . dar solidele totale sunt în principal proteine, în principal albu min. iar restul aproape toate globuline. Plasma conține fibrinogenul proteic, care este transformat prin coagulare în fibrină insolubilă. Serul separat are un exces de trombina de agent de coagulare.

Globulinele serice pot fi separate prin electroforeză în *a-, ft-* și *l-*globuline, care conțin majoritatea anticorpilor . Importanta imunologica a globulinelor este binecunoscuta. Multe clase și grupuri de imunoglobuline sunt produse ca răspuns la antigene sau chiar la un singur antigen. Specificitatea anticorpilor a fost studiată din diferite puncte de vedere, iar Richards et al. [7] " au sugerat că, deși serurile imune par a fi foarte specifice pentru legarea antigenului, imunoglobulinele individuale pot nu numai să interacționeze cu câțiva determinanți structural diverși, dar pot lega astfel de determinanți diverși la diferite locații din regiunea de combinare.

Importanța procesului de coagulare a sângelui este evidentă de mult timp. Mecanismele de coagulare sunt acoperite în mai multe texte de biochimie (vezi lecturile recomandate), așa că un scurt rezumat este suficient aici. Timpul necesar pentru coagularea sângelui este în mod normal de 5 minute, iar orice prelungire peste 10 minute este considerată anormală. Trombina, enzima responsabilă cu cataliza formării fibrinei, provine din protrombina zimogenă inactivă: transformarea pro trombină-trombină depinde de ionii de calciu și tromboplastină. Reacția fibrinogen-fibrină catalizată de trombină implică clivaj proteolitic (hidroliză parțială), polimerizarea monomerilor de fibrină din etapa precedentă și coagularea reală (formarea cheagului dur). Procesul final de formare a cheagului dur are loc în prezența ionilor de calciu și a enzimei fibrinază.

Trombina, USP. **Trombina este o substanță proteică sterilă preparată din protrombină de origine bovină. Este folosit ca hemostatic topic deoarece poate coagula sânge, plasmă sau o soluție de fibrinogen fără adăugarea de alte substanțe. De asemenea, trombina poate iniția coagularea atunci când este combinată cu burete de gelatină sau spumă de fibrină.**

Pentru uz extern se aplică topic pe rană, ca o soluție care conține 100 până la 2.000 unități NIH/ml în irigare cu clorură de sodiu sau apă sterilă pentru injecție sau sub formă de pulbere uscată.

Hemoglobină

Eritrocitele conțin 32 până la 55% hemoglobină, aproximativ 60% apă, iar restul sub formă de stromă. Stroma poate fi obținută, după hemoliza corpusculilor prin diluare, prin procesul de centrifugare și este formată din lecitină, colesterol, săruri anorganice, și o proteină, stromatina. Hemoliza corpusculilor . sau „laking", așa cum se numește uneori, poate fi cauzată de soluție hipotonică, de solvenți grăsimi, de bilă

săruri care dizolvă lecitina, prin săpunuri sau substanțe alcaline, prin sapo nins, prin hemolizine imune și prin seruri hemolitice, precum cele din veninul de șarpe și numeroase produse bacteriene.

Hemoglobina (Hb) este o proteină conjugată; grupul protetic hem (hematina) și proteina (globină), care este compusă din patru lanțuri polipeptidice, sunt de obicei în perechi identice. $M_{r\ total}$ este de aproximativ 66.000. inclusiv patru molecule hem. Molecula are o axă de simetrie și. acolo in primul rand. este compus din jumătăți identice cu o formă globală elipsoidală de dimensiunile 55 X 55 X 70 A.

Fier în hemul hemoglobinei (ferohcmoglobină). este în stare feroasă și se poate combina reversibil cu oxigenul pentru a funcționa ca transportator de oxigen.

Hb + O_3 —• Oxihemoglobină (HbO_3)

În acest proces, formarea unui complex stabil de oxigen, fierul rămâne sub formă feroasă, deoarece fragmentul hem se află într-o acoperire de grupări hidrofobe de globină. Atât Hb, cât și o_3 sunt magnetice, în timp ce HbO este diamagnetic, deoarece electronii neperechi din ambele molecule au fost împerecheați. Când este oxidat la starea ferică (methemoglo bin sau ferihemoglobin), această funcție se pierde. Monoxidul de carbon se combină cu hemoglobina pentru a forma carboxihemoglobină (carbonmonoxihcmoglobină) pentru a o inactiva.

Stereochimia oxigenării hemoglobinei este foarte complexă și a fost

investigată într-o oarecare măsură. Unele dovezi din studiile cristalografice cu raze X arată că conformațiile a și *(3* lanțuri sunt modificate atunci când hemul lor se complexează cu oxigenul, promovând astfel complexarea cu oxigenul. Se presupune că hemoglobina poate exista în două forme, poziția relativă a subunităților din fiecare formă fiind diferită. În forma deoxi, *a* și *(3* subunități se leagă una de cealaltă prin structura ionică compactă). reactiv față de oxigen decât este forma oxi. Unele legături ionice sunt scindate în formă oxi, relaxând conformația.

IMPACTUL BIOTEHNOLOGIEI ASUPRA DEZVOLTĂRII ȘI PRODUCȚIEI COMERCIALE A PROTEINELOR ȘI PEPTIDELOR CA PRODUSE FARMACEUTICE

În ultimul deceniu și jumătate, descoperiri revoluționare în biologia moleculară, în special cercetările care implică manipulări genetice (adică ingineria genetică), au deschis calea în dezvoltarea de noi produse derivate din biotehnologie pentru tratamentul bolilor. Termenul de *hi-»terapie* a fost creat pentru a descrie utilizarea clinică și de diagnostic a produselor derivate din biotehnologie. În general, aceste produse sunt proteine, peptide sau acizi nucleici care sunt similare structural și/sau funcțional cu biomoleculele naturale. Producția pe scară largă a acestor biomolecule complexe a depășit capacitățile tehnologiilor farmaceutice tradiționale. Conform sondajului din 199574 [realizat] de Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, există în prezent peste 230 de produse derivate din biotehnologie în diferite stadii de dezvoltare și 24 de produse aprobate derivate din biotehnologie disponibile pe piață. Produsele biotehnologice aprobate în prezent sunt

enumerate în Tabelul 25-9. Există 14 cereri de aprobare în așteptare la FDA și 49 în etapa a treia și finală a testării clinice. O discuție detaliată a diferitelor procese și metodologii implicate în biotehnologie și gama largă de produse farmaceutice derivate din biotehnologie depășește domeniul de aplicare al acestui capitol și este acoperită în Capitolul 6. Există o serie de surse de referință [7175 ' 7;] disponibil.

Deoarece accentul în acest capitol este pus pe proteine, peptide și enzime, discuția despre procesele și produsele biotehnologice se limitează la aceste subiecte. Diferitele produse derivate din biotehnologie [74] includ enzime, receptori, hormoni și factori de creștere, citokine, vaccinuri, anticorpi monoclonali și acizi nucleici (gene și ARN antisens).

Tehnicile biotehnologice sunt în continuă schimbare și extindere ; cu toate acestea, cele două tehnici principale responsabile pentru dezvoltarea majorității produselor sunt tehnologia ADNr și tehnologia anticorpilor monoclonali. Accentul în acest capitol este pus pe tehnologia rDNA și pe produsele derivate din această tehnologie. Tehnologia anticorpilor monoclonali și produsele rezultate sunt discutate în altă parte în această carte. Referințe excelente [7 " 79] sunt disponibile pentru revizuire. Următoarea discuție despre tehnologia ADNr presupune că cititorul are o înțelegere aprofundată a procesului normal de exprimare genetică în celulele umane (adică replicarea, transcrierea și traducerea). O serie de manuale de biochimie sunt disponibile pentru revizuire.

Tehnologia rDNA

Tehnologia rDNA a fost denumită frecvent *inginerie genetică* sau *clonare a genelor.* O discuție cuprinzătoare despre procesul și aplicarea tehnologiei ADNr este disponibilă în câteva recenzii bune. [72 - 75 77] Conceptul de inginerie genetică se bazează pe faptul că materialul genetic (ADN) din toate organismele vii este format din aceleași patru blocuri de construcție, adică. patru dcoximononucleolide diferite. Prin urmare, materialul genetic de la un organism sau celulă poate fi combinat cu materialul genetic al altui organism sau celulă. Deoarece fiecare proteină, indiferent de sursa ei, este produsă ca urmare a exprimării unei gene specifice care o codifică. aplicarea acestei tehnologii în producerea în masă a proteinelor umane dorite este evidentă. Un număr de boli umane sunt cauzate de deficiențe ale proteinelor sau peptidelor dorite. De exemplu, deficiența de insulină este o cauză majoră a diabetului, iar deficiența de hormon de creștere uman provoacă nanism. Dacă o genă umană care codifică o proteină deficitară este identificată și izolată, atunci aceasta poate fi combinată cu ADN bacterian necromozomial, cu replicare rapidă (adică plasmide). ADN-ul recombinat este plasat înapoi în bacterii, care apoi cresc în mediu ideal. Plasmidele se replic și genele din plasmidă sunt exprimate, inclusiv gena umană, rezultând cantități mari de proteină umană dorită.

Etapele majore într-un proces tipic de ADNr utilizat în sinteza la scară comercială a proteinelor umane sunt discutate mai jos și rezumate în Fig. 25-7.

1. Identificarea și izolarea genei dorite: Secvența posibilă de nucleotide a unei gene dorite poate fi stabilită prin (izolarea și determinarea secvenței de aminoacizi a proteinei exprimate de genă și apoi determinarea secvențelor posibile de maree intermediară pentru ARNm și ADN-ul corespunzător).

TABELUL 25-9 Biotehnologia aprobată a medicamentelor și vaccinurilor

Nume produs	Companie	Indicație (Data aprobării S.U.A.)
Acltmmune Interferon gamma*1 b Activați	Gcntech" (San Francisco. CA) Genentech" (Sun Francisco. CA)	
Aheplase. recombinant Alfcron N	Interferon Sciences (Nou Brunswick. NJ)	Managctnenl bolii granulomatoase cronice (IWO decembrie)
Interferon alfa*n3 (injectare) Bctascron Interferon buta* I b. Chiron recombinant Ccrczyme	Berlcx" (Wayne. NJ) " (Emeryville. CA) Genzyme (Cambridge. MA 1	Infarct miocardic acut (noiembrie 1987): embolie pulmonară masivă acută (iunie 1990) Negi genitali (octombrie 1989)
Glucerază injectabilă (glucoccrebrosidasc recombinant)		
Engcrix-B Vaccin împotriva hepatitei B (recombinant) Epugen Epoetină alfa (rEPO)	SmithKlinc Beecham" (Philadelphia. PA) Amgen" (Thousand Oaks. CA)	Scleroza multiplă recidivă, remisiva (iulie 1993) Tratamentul bolii Gaucher (Muy 1994) Hepatita B (septembrie 1989) Tratamentul aneiniului asociat cu insuficiență renală cronică, incluzând pacienții dializați și nu dializați și anemiei tratați cu Retrovir. Pacienți infectați cu HIV* (iunie 1989): tratamentul anemiului cauzat de chimioterapie la pacienții cu afecțiuni maligne nonmicoide (aprilie 1993)
Procrit' Epoetină ulfu (rEPO)	Ortho Biotech* (Raritan, NJ)	Tratamentul unciniei asociate cu insuficiență renală cronică, inclusiv pacienții dializați și nu dializați, și anemiei tratați cu Retrovir. Pacienți infectați cu HIV* (decembrie 1990): tratamentul :tnemiei cauzate de chimioterapie la pacienții cu afecțiuni maligne nonmicoide (aprilie 1993)
Humatrope Somatropină (de origine ADNr) pentru injecție	Eli Lilly" (Indianapolis. IN)	Deficiența hormonului de creștere humun la copii (martie 1987)
Humulin Insulină umană (origine ADNr)	Eli Lilly" (Indianapolis. IN)	Diabet (octombrie 1982)
Intron A Interferon alfa*2b (recombinant)	Schering-Plough" (Madison, NJ)	Leucemie cu celule păroase (iunie 1986): slăbici genitale (iunie 1988); sarcomul Kaposi legat de SIDA (noiembrie 1988); hepatita C (februarie 1991); hepatita B (iulie 1992)
KoGENatc Factorul antibcmofiliac (recombinant)	Miles" (West Haven. CT)	Tratamentul hemofiliei A (februarie 1993)
Leukine Sargramostim (GM-CSF derivat din drojdie)	Immunes" (Seattle. WA)	Transplantul de măduvă osoasă autolog (martie 1991)
Neupogen Filgrastim (rG-CSF)	Amgen" (Thousand Oaks. CA)	Neutropenie indusă de chimioterapie (februarie 1991); transplant autolog sau alogen de măduvă osoasă (iunie 1994): neutrupeniu cronic sever (decembrie 1994)
Nutropin Somatropină pentru injecție	Genentcch" (San Francisco. CA)	Insuficiență de creștere la copii din cauza insuficienței renale cronice, insuficiență a hormonului de creștere la copii (martie 1994)
OncoScinl CR/OV Satumomab pendelidă	CYTOOEN" (Princeton. NJ)	Detectarea, stadializarea și urmărirea cancerului colorectal și ovarian (decembrie 1992)
ORTHOCLONE OKT 3 Muromonab*CD3	Ortho Biotech* (Raritan. NJ)	Inversarea respingerii transplantului acut de rinichi (iunie 1986): inversarea respingerii transplantului de inimă și ficat (iunie 1993)
Proleukin Aldesleukin (intcricukin-2)	Chiron" (Emeryville. CA)	Carcinom cu celule renale (mai 1992)
Protropin Somulrcm injectie blana	Gcntech" (San Francisco. CA)	Deficiența hormonului de creștere uman la copii (octombrie 1985)
Pulmur.ymc ADNază (domază alfa)	Genentcch" (San Francisco, CA)	Fibroza chistică (decembrie 1993)
RECOMB INATH Factorul antihemofil recombinant (rAHF)	Divizia Baxter Healthcare/Hyland (Glendale, CA) Institutul de Genetică* (Cambridge, MA)	Hemofilia A (decembrie 1992)

(Continuare)

TABELUL 25-9 Biotehnologia aprobată a medicamentelor și vaccinurilor – Continuare

Numele produsului	Companie	Indicație (Data aprobării SUA)

RECOMBIVAX HB Vaccin împotriva hepatitei B (recombinant). MSD	Merck“ (Gata Whitehouse. NJ)	Prevenirea hepatitei B (iulie 1986)
ReoPro Abciximab	Centocor (Malvern. PA) Eli Lilly* (Indianapolis, IN)	Prevenirea antiplatcică a cheagurilor de sânge (decembrie 1994)
Rofcron-A Interferon nlta-li, recombinant	Hoßnmnn-La Roche* (Nutley. NJ)	leucemie cu celule păroase (iunie 1986); legate de SIDA Sarcomul Kaposi (noiembrie 1988)

Adaptat din Biotehnologie Medicine in Development. Medicamente și vaccinuri biotehnologice aprobate (sondaj |. Cercetare farmaceutică și producători din America. IW, p. 20.
„Companie membră PhRMA.
'PhRMA cercetare nfl'iliatc.
Aprobarea ceară Pronit pentru comercializare sub epoetină ulfa PLA de la Amgen. Amgen produce produsul pentru Ortho Biotech. Conform unui acord ONU între cele două companii, Amgen a acordat ortofarmaceutice drepturile de epoetină pentru indicații de uz uman, cu excepția dializei și diagnosticelor.

(genă), *(b)* izolarea ARNm și determinarea secvenței sale de nucleotide și *(c)* utilizarea sondelor ADN pentru a „pescui” gena dorită din biblioteca genomică (ADN celular tăiat în segmente lungi de 10.000 până la 20.000 de nucleotide).

2. Construirea ADNr-ului: Odată ce gena umană dorită este identificată și izolată, aceasta este recombinată cu gene ale celulelor microbiene (se știe că au viteze rapide de diviziune celulară. Pentru a realiza

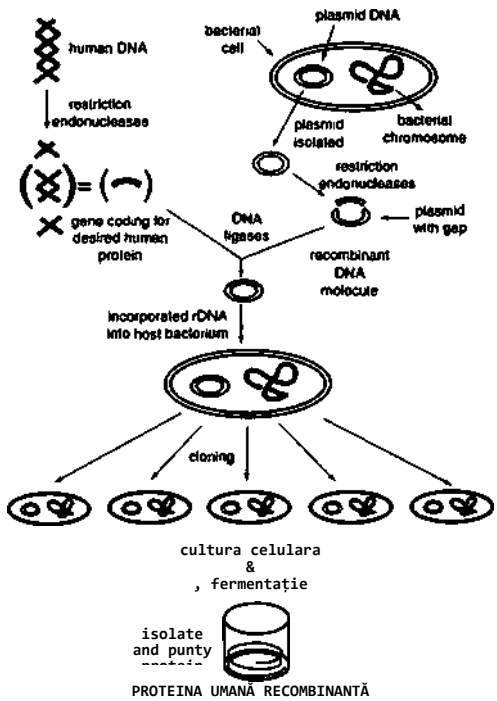


Figura 25-7 ■ Rezumatul unui proces tipic de ADNr utilizat în producerea la scară comercială a proteinelor umane.

sunt utilizate enzimele bacteriene cunoscute sub numele de *restriction endo/iucletMi* . Peste 1(X) variații diferite ale acestor enzime hidrolitice . care acționează ca o foarfecă în hidroliza legăturilor fosfodiesterice ale ADN-ului în locuri specifice (de exemplu, secvențe de nucleotide), sunt disponibile. Utilizarea unei endonucleaze de restricție specifice atât pentru a obține gena umană, cât și pentru a deschide un situs pe gena microbiană permite formarea ușoară a moleculei de ADN hibrid (recombinat) din cauza capetelor „lipicioase” de pe ambele gene. Capetele genei umane și ale vectorului ADN microbian sunt „lipite” împreună de enzime cunoscute sub numele de *ligaze ADN.* Genele umane sunt plasate în locații specifice pe vectorul ADN microbian pentru a asigura expresia genei umane atunci când celulele microbiene se divid. Plasmidele sunt ADN-ul microbian cel mai des folosit. Aceste ADN-uri circulare extracromozomiale se replic independent de cromozomi și sunt mult mai mici decât ADN-ul cromosomal. Plasmidele sunt ușor de manipulat și sunt considerate vectori excelenți pentru a transporta genele umane. Alte celule microbiene folosite ca gazde sunt celule de drojdie. Celulele de mamifere, cum ar fi celulele ovarelor de hamster chinezesc, sunt utilizate atunci când glicozilarea proteinei derivate din rDNA este esențială pentru activitatea biologică, de exemplu, eritropoietina). Celulele non-mamifere nu pot glicozila proteinele.

3. Clonarea: Celulele care poartă gena umană recombinată sunt apoi lăsate să crească în medii adecvate. Pe măsură ce celulele se divid, ADNr-ul se replic și își exprimă produsele, inclusiv proteina umană dorită, precum și proteinele bacteriene normale.
4. Izolarea și purificarea proteinei derivate din ADNr; Din acest amestec complex care conține proteine bacteriene, componente celulare, substanțe chimice utilizate la prepararea mediului etc., izolarea și purificarea proteinei umane dorite este într-adevăr o sarcină descurajantă. Această sarcină necesită tehnici de izolare sofisticate, cum ar fi filtrări complexe, precipitații și HPLC. Scopul principal al procesului de purificare este de a asigura (proteina izolată va păstra activitatea biologică a proteinei native în organism. Proteina derivată din ADNr este apoi formulată într-un produs farmaceutic care este stabil în timpul transportului, depozitării și administrării unui pacient.

PRODUSE FARMACEUTICE DERIVATE DIN BIOTEHNOLOGIE

Cele două duzini de produse farmaceutice derivate din biotehnologie aprobate de FDA sunt enumerate în Tabelul 25-9. Sunt mai multe

decât 2(X) alte produse aflate în diferite stadii de dezvoltare. [74] Produsele aprobate de FDA se încadrează în cinci mari categorii: enzime, hormoni, limfokine. factori hematopoietici și biologici. O discuție detaliată a tuturor acestor produse depășește domeniul de aplicare al acestui capitol. Deoarece majoritatea acestor produse sunt proteine sau peptide, urmează o evaluare superficială a acestora și a utilizărilor lor [10].

ENZIME DERIVATE DE ADNr

Alteplază, recombinantă. Altcplasc (Activasc) a fost discutat mai sus în acest capitol.

Dornase Alpha. Dornaza alfa. rhDNază (Pulmozimă). este o enzimă mucolitică identică cu ADNaza umană naturală și este utilizată în tratamentul firozei chistice. Pacienții cu firoză chistică suferă de scăderea funcției pulmonare și infecții cauzate de secreția de mucus gros. Proteinele conținute în mucus sunt legate de ADN-ul extracelular. produsă ca urmare a dezintegrarii bacteriilor din plămâni. Această enzimă este implicată în scindarea ADN-ului extracelular și separă ADN-ul de proteine, permițând enzimelor proteolitice să descompună proteinele și astfel să scadă vâscozitatea mucusului din plămâni.* [1] Proteinele legate de ADN-ul extracelular nu sunt enzime proteolitice sensibile . [82] Dornase alfa este o glicoproteină care conține 260 de aminoacizi care este produsă comercial în celulele ovarelor de hamster chinezesc modificate genetic.

Dornase alfa este indicat pentru tratamentul fibrozei chistice în combinație cu alte terapii disponibile, cum ar fi antibiotice, bronhodilatatoare și corticosteroizi. Doza pentru adulți este de 2,5 mg inhalat o dată pe zi, administrată printr-un nebulizator recomandat. Dornase alpha nu trebuie amestecat sau diluat cu alți agenți din nebulizator din cauza posibilității de modificări fizico-chimice adverse *care* pot afecta activitatea. Efectele adverse frecvente includ durere în gât, răgușeală și edem facial.

Imigluceraza. Imigluccrase (Ccrezyme) [80] este o glicoproteină care conține 497 de reziduuri de aminoacizi și este N-glicosilată în patru poziții diferite. Este un analog al enzimei umane naturale /3-glucocerebrozidazei și conține arginină la poziția 495 în loc de histidina din enzima naturală. Este produs comercial în celulele ovarelor de hamster chinezesc modificate genetic.

La fel ca enzima naturală, imiglucraza catalizează hidroliza -glucoccrcbrozidei. un glicolipid, la glucoză și ceramidă din lizozomii celulelor fagocitare. Boala Gaucher este cauzată de o deficiență a acestei enzime, care are ca rezultat acumularea de glucocrozidă în macrofagele tisulare. Macrofagele ingurgitate de glicolipide sunt cunoscute ca *celule Gaucher* și sunt responsabile pentru numeroasele manifestări clinice ale bolii Gaucher. Manifestările clinice comune ale bolii Gaucher sunt anemia severă, trombocitopenia și complicațiile scheletice care includ osteonecroza și osteopenia.

Imigluccrase este indicat pentru terapia de substituție pe termen lung a bolii Gaucher. Se administrează intravenos la o doză inițială de 2,5 până la 60 U/kg. infuzat timp de I până la 2 ore. Această doză se repetă de obicei la fiecare 2 săptămâni. Atât doza, cât și frecvența de administrare pot fi variate, totuși, în funcție de răspuns. [1] ” Ad-

efectele versc includ amețeli, dureri de cap, disconfort abdominal . greață și erupție cutanată.

HORMONI DERIVAȚI DIN ADN-ul r

Hormonii generați de ADNr includ injectarea de insulină umană USP (Humulin R. Novolin R. Velosulin Human), hormon de creștere (somatotropină; Humatrope). și somatrem (Protropin). Toate aceste produse, precum și alte produse care conțin insulină umană, sunt discutate mai sus în acest capitol.

CITOKINE DERIVATE DE ADNr

interferoni. [30] Interferonii sunt glicoproteine naturale produse de aproape toate celulele eucariote: posedă imunomodulatoare. activități antivirale și citotoxice. Această familie de glicoproteine este produsă de celule ca răspuns la o gamă largă de stimuli. [84] La om, interferonii se leagă de receptorii celulari, ceea ce duce la sinteza a peste o duzină de proteine care contribuie la rezistența virală. Efectele antivirale ale interferonilor pot fi cauzate de inhibarea sintezei ARNm sau proteinelor virale sau de prevenirea penetrării sau dezvelirii virale. [85] - [86] Pe baza subtipurilor lor antigenice, interferonii sunt clasificați în trei grupe majore: *a. /3.* și y. „--Interferonul și /J-interferonul sunt produse de practic toate celulele ca răspuns la o infecție virală și la diverși alți stimuli, y-Interferonul este produs în mod specific de limfocitele T și celulele ucigașe naturale, y-Interferonul au o imunoreglare mai mare. cu efect antiviral mai scăzut decât *a-* sau jS-intcrferoni. [8] *' Mai mult de 12 subspecii de «--interfer ons. 1 /î-interferon. și se știe că există 2 interfcroni y. *În general, interferonii sunt glicoproteine formate din* 165 până la 166 de resturi de aminoacizi. Există patru interferoni derivați de ADNr disponibili pentru uz clinic în întreaga lume și trei disponibili în Statele Unite (descrise mai jos). Toți interferonii prezintă activitate antivirală și antiproliferativă, sporesc activitatea fagocitară și măresc citotoxicitatea specifică a limfocitelor pentru anumite celule țintă. [87] Cele mai frecvente efecte adverse ale o- și /J-interfcrons includ simptome asemănătoare gripei, suprimarea măduvei osoase, efecte neurotoxice, hipocalcemie, anorexie și alte simptome gastro-testinale și pierderea în greutate.

Interferon Alfa-2a, recombinant. Interferon alfa-2a. recombinant (Roferon). este produs din *E. coli* modificată genetic și conține 165 de resturi de aminoacizi. La poziția 23. interferonul alfa- 2a are un reziduu de lizină. Produsul farmaceutic conține un singur subtip «-interferon. Un anticorp monoclonal murin este utilizat în timpul purificării prin cromatografie de afinitate. Interferonul alfa-2a este utilizat în tratamentul leucemiei cu celule păroase și al sindromului de imunodeficiență dobândită (sarcomul Kaposi legat de SIDA. Se absoarbe bine după administrare intramusculară sau intravenoasă și are un timp de înjumătățire de 5 până la 7 ore atunci când este administrat pe cale intramusculară. Soluția nu trebuie păstrată la frigider. fi înghețat sau agitat.

Interferon Alfa-2b, recombinant. Interferon alfa-2b. recombinant (Intron A), conține, de asemenea, un singur subtip de *a-* interfcron. Este o glicoproteină care conține 165 de aminoacizi

reziduuri şi este produsă comercial din *E. coli* modificată genetic. Se deosebeşte de interferonul alfa-2b prin faptul că posedă un reziduu de arginină la poziţia 23. Este utilizat în tratarea leucemiei cu celule păroase, condilom acuminat. Sarcomul Kaposi legat de SIDA, hepatita C şi hepatita B. Il se administrează intramuscular sau subcutanat cu un timp de înjumătăţire de 2 până la 3 ore şi prin perfuzie intravenoasă cu un timp de înjumătăţire de 8 ore. Soluţia reconstituită este stabilă timp de o lună când este păstrată la o temperatură de 36 până la 46°F.

Interferon Alfa-n3 (injectare). Interferonul alfa-n3 (Alferon N) este un amestec policlonal de până la 14 subtipuri naturale de interferon *a-* şi conţine 166 de resturi de aminoacizi. Producţia sa comercială implică inducerea de unităţi reunite de leucocite umane cu un virus aviar (virusul Sendai). Procesul de purificare implică imunoafinitate şi cromatografia de filtrare. Este indicat în primul rând prin injectare intralezională pentru tratarea mucoasei genitale. Soluţia trebuie păstrată la o temperatură de 36 până la 46 ° F şi nu trebuie agitată.

Interferon Beta-1b, recombinant. Interferon beta-1 b. recombinant (Betaseron). are efecte biologice asemănătoare cu cele ale ^-interferonului natural şi a-interferonilor. //-interferonul natural este o glicoproteină care conţine 166 de resturi de aminoacizi. Produsul ADNr diferă de forma naturală, prin faptul că nu este glicozilat, îi lipseşte metionina amino-terminală şi are serină în locul metioninei la poziţia 17. [KK] Este utilizat pentru o mare varietate de indicaţii pe căi intravenoase, intramusculare, subcutanate, intratecale şi intralezionale. Indicaţia sa principală este pentru prevenirea exacerbărilor la pacienţii care suferă de scleroză multiplă recidivă/remisiva. Doza recomandată este de 8 milioane de unităţi, administrată subcutanat, la două zile. De asemenea, este indicat în tratamentul gliomului malign şi al melanomului malign. Temperatura recomandată pentru depozitare este de 36 până la 46 °F. şi soluţia reconstituită neutilizată trebuie aruncată.

Aldesleukin. Aldesleukin, interleukin-2 (Proleukin). [8] " este o limfokină derivată din rDNA care diferă structural de interleukina-2 nativă (IL-2), dar are activitate biologică similară cu cea a limfokinei naturale. [89] IL-2 naturală este produsă în principal de limfocitele din sângele periferic şi conţine 133 de resturi de aminoacizi. focite stimulând creşterea liniilor celulare dependente de IL-2, sporind citotoxicitatea limfocitelor, inducerea celulelor ucigaşe activate de limfokine (LAK) şi celulelor ucigaşe naturale (NK) şi inducerea producţiei de interferonii. Mecanismul exact al activităţii antitumorale a aldesleukinului uman este necunoscut.

Procesul ADNr implică *E. coli modificată genetic* (plasmide pBR 322). Gena pentru IL-2 a fost sintetizată după mai întâi izolarea şi identificarea ARNm din linia celulară Jurkat umană şi apoi prepararea ADN-ului complementar (ADNc). Gena IL-2 a fost modificată genetic înainte de a fi hibridizată în plasmida pBR 322. Manipularea ulterioară a plasmidei hibridizate a dus la producerea unei IL-2 modificată, aldesleukină. [9] " Aldesleukin diferă structură

aliat din IL-2 nativ prin aceea că prima nu este glicozilată . îi lipseşte restul de alanină N-terminal şi are serină în locul cisteinei la poziţia 125. Necovalent. agregarea moleculară a aldesleukinei este diferită de IL-2, iar prima există ca un microagregat de 27 de molecule.

Indicaţia principală pentru aldesleukin este în tratamentul carcinomului renal metastatic la adult. Se administrează prin perfuzie intravenoasă în doze de 10.000 până la 50.000 U/kg la fiecare 8 ore timp de 12 zile. Este metabolizat în principal de rinichi . fără formă activă găsită în urină. Aldesleukin provoacă reacţii adverse grave la pacienţi, inclusiv febră, hipotensiune arterială, congestie pulmonară şi dispnee, comă, sângerări ale tractului gastro-intestinal, insuficienţă respiratorie, insuficienţă renală, aritmii. convulsii şi moarte.

FACTORI HEMATOPOIETICI DERIVATI DE ADN-r

Factorii de creştere hematopoietici sunt glicoproteinele produse de un număr de celule periferice şi medulare. Peste 200 de miliarde de celule sanguine sunt produse în fiecare zi; şi factorii hematopoietici, împreună cu alţi factori limfopoietici, cum ar fi factorul de celule stem şi interleukinele, sunt implicaţi în proliferarea, diferenţierea şi maturarea diferitelor tipuri de celule sanguine derivate din celulele stem pluripotente.

Eritropoietina. [80] Eritropoietina este o proteină puternic glicozilată, care conţine 166 de resturi de aminoacizi. Este produsă în primul rând de celulele peritubulare din conxul rinichiului, iar până la 15% este produsă în ficat. Este principalul hormon responsabil pentru stimularea producţiei de globule roşii din celulele progenitoare eritroide, unităţi formatoare de eritrocite şi unităţi care formează colonii de eritrocite. [9] ' Cantităţi mici de eritropoietină sunt detectabile în plasmă; totuşi, cea mai mare parte a hormonului este secretată de rinichi ca răspuns la hipoxie sau anemie, când nivelurile hormonului pot creşte mai mult de 1 (X) ori.

Scăderea producţiei de eritropoietină este una dintre numeroasele - cauze potenţiale ale anemiei bolii renale cronice. Alte cauze ale anemiei bolii renale cronice includ infecţia sau starea inflamatorie a rinichilor, deficienţa de fier, afectarea măduvei şi deficienţa de vitamine sau minerale. Indiferent de boala de bază care provoacă insuficienţă renală, nivelurile de eritropoietină scad la pacienţii cu insuficienţă renală. Până când tehnologia ADNr a fost utilizată pentru a produce cantităţi comerciale de eritropoietină, aceasta a fost obţinută din urina pacienţilor care sufereau de anemie aplastică severă. Acest proces de obţinere a hormonului natural era costisitor şi consuma mult timp şi producea doar cantităţi mici de hormon.

Epoetină Alfa. Epoetină alfa. rEPO (Epogen. Procrit), este eritropoietina umană recombinantă produsă în celulele ovarelor de hamster chinezesc în care a fost inserată gena eritropoietinei umane. Aceste celule de mamifer glicozilează proteina într-un mod similar cu cel observat în celulele umane. [92]

Epoetina alfa este indicată la pacienţii anemici cu insuficienţă renală cronică, incluzând atât cei care necesită dializă regulată, cât şi cei care nu. Epoetina alfa este, de asemenea, indicată în anemia asociată cu SIDA, tratamentul SIDA cu zidovudină, donările frecvente de sânge şi bolile neoplazice . Este indicat pentru prevenirea anemiei la pacienţii care fac - sânge înainte de operaţie pentru viitoare transfuzii autologe.

și pentru a reduce nevoia de transfuzii repetate de întreținere . [95] Hormonul este disponibil sub formă de soluție tampon izotonică, care se administrează pe cale intravenoasă. Soluția nu trebuie înghețată sau agitată și este păstrată la 36-46'F.

Factori de stimulare a coloniilor. [80] Factorii de stimulare a coloniilor sunt glicoproteine naturale produse în limfocite și monocite. Acești factori se leagă de receptorii de suprafață celulară ai celulelor progenitoare hematopoietice și stimulează proliferarea, diferențierea și maturarea acestor celule în celule sanguine mature recunoscute. [95] Factorii de stimulare a coloniilor produși prin tehnologia ADNr au aceeași activitate biologică ca și hormonii naturali. În prezent, există doi factori de miniulare a coloniei produși comercial prin tchnologie ADNr. Aceste produse sunt discutate mai jos.

Filgrastim. Filgrastim. rG-CSF (Neupogen) este o polipeptidă cu 175 de aminoacizi produsă în celulele *E. coli modificate genetic* , care conțin gena factorului de stimulare a coloniilor de granulocite umane (G-CSF). Filgrastim diferă de hormonul natural prin faptul că primul nu este glicozilat și conține o grupare metionină suplimentară la capătul N-terminal, care este considerată necesară pentru exprimarea genei în *E. coli.*

Filgrastim stimulează în mod specific proliferarea și maturarea granulocitelor neutrofile și. prin urmare, este considerat specific liniei. Indicațiile acceptate pentru filgrastim includ următoarele: *(a)* scăderea incidenței neutropeniei febrile la pacienții cu afecțiuni maligne nonniyeloide care primesc agenți chimioterapeutici mielosupresori, scăzând astfel incidența infecțiilor la acești pacienți; *(b)* să accelereze recuperarea mieloidă la pacienții supuși unui transplant de măduvă osoasă autolog; și *(c)* la pacienții cu SIDA, pentru a reduce incidența neutropeniei cauzate de boala în sine sau de medicamentele utilizate pentru tratarea bolii. Doza obișnuită de starling pentru filgrastim este de 5/zg/kg pe zi la pacienții cu cancer nonmieloid care primesc chimioterapie miclosupresivă.

Soluția de Filgrastim trebuie păstrată la 36 până la 46°F și utilizată în 24 de ore de la preparare. Soluția nu trebuie agitată sau lăsată să înghețe. Orice soluție lăsată la temperatura camerei mai mult de 6 ore trebuie aruncată. Cele mai frecvente efecte adverse ale filgrastimului sunt durerea osoasă medulară, artralgia și mialgia.

Sargramostim. Sargramostim. rGM-CSF (Leukine), este o glicoproteină produsă comercial în celule de drojdie modificate genetic. Lanțul său polipeptidic conține 127 de aminoacizi. Se deosebește de hormonul natural prin substituirea leucinei în poziția 23 și variații în glicozilare." Sargramostim este un factor hematopoietic nespecific de linie, deoarece promovează proliferarea și maturarea granulocitelor (neutrofile și eozinofile) și monocitelor (macrofage și megacariocite).
Indicația principală pentru sargramostim este grefarea mieloidă după transplantul autolog de măduvă osoasă și transplantul de celule stem hematopoietice. Măsurile de manipulare, de depozitare și efectele adverse sunt similare cu cele pentru filgrastim.

PRODUSE DIVERSE DERIVATE DIN ADNr

Factorul antihemofil. Factorul antihemofil (factor VIII) (Humatc-P. Hemophil M. Koate HP. Monoclate-P) este o glicoproteină găsită în plasma umană și un cofactor necesar în mecanismul de coagulare a sângelui. Această glicoproteină cu greutate moleculară mare are o structură complexă cu mai multe componente (subcofactori). [9] „Concentratele disponibile comercial derivate din sânge colectat de la donatori voluntari de către Serviciul de sânge al Crucii Roșii Americane sunt utilizate în principal pentru tratamentul pacienților cu hemofilie A. Deoarece produsele disponibile comercial sunt concentrate purificate derivate din bl<x>d reunite de la milioane de donatori, măsurile de precauție majore în utilizarea produselor se referă la transmiterea virusurilor, cum ar fi hepatita, virusul HIV și virusul herpes. Această problemă majoră a fost atenuată, în principal din cauza dezvoltării și comercializării factorilor antihemofili derivați de ADNr.

Factorul antihemofil (recombinant). Factorul antihemofilic (recombinant). - rAHF (KoGENate. Helixale), este un factor VIII derivat din rADN exprimat în celule de rinichi de pui de hamster modificate genetic.'"' KoGENate are aceeași activitate biologică ca factorul antihemofil uman derivat din plasmă (pdAHF). Procesul de purificare pentru rAHF include anticorpii monoclonali care îndepărtează contaminanții proteici inimucromatoafinici.

rAHF este indicat pentru tratamentul hemofiliei A și se administrează pe cale intravenoasă. Pacienții care suferă de hemofilie A prezintă o scădere a activității factorului VIII de coagulare plasmatică. Acest produs previne temporar episoadele de sângerare la hemofilii și poate fi utilizat pentru a preveni sângerarea excesivă în timpul procedurilor chirurgicale la acești pacienți. Un avantaj major al rAHF față de factorul VIII natural este lipsa virusului în produs. Documentele rAHF nu conțin factorul lui von Willebrand; prin urmare, nu este indicat în tratamentul bolii von Willebrand. Pacienții cărora li se administrează rAHF trebuie monitorizați cu atenție pentru dezvoltarea anticorpilor.

Bioelate este un factor VIII derivat din ADNr exprimat în celulele ovarelor de hamster chinezesc modificate genetic. Are aceeași activitate biologică ca pdAHF și este similar din punct de vedere structural. Indicațiile și efectele adverse ale acestuia sunt similare cu cele pentru KoGENate.

REFERINȚE

1. Ahmad. F..el allcds.i Din Gem* Io Protein- Trunshiluminto Biolech- oology, vol. 19. New York. Presa Academică, l9S2.
2. Boza, J.).. Mocnnoz. I).. Vuichoud. J., el al.: Ear J. Nutr. 3W6): 237. 2000.
3. Asociația Medicală zYmericană Departamentul de Evaluări de Droguri . 6lh cd New York. John Wiley X Fiii. 1986. p. 867-870.
4. Stryer. L.: Biochimie. Sih ed. New York. WH Freeman & Co.. 2002. Cap. 3.
5. Corey. RB. și Pauling. L.: Proc. R. Sue. Tare. Ser. B 141:10, 1953 (sec. de asemenea Adv. *Protein* Chern. 8:147. 19571.
6. Tanford. C.: The Hydrophobic Etlccl: Formation of Micelles and Bio logic Membranes, 2nd cd New York, John Wiley & Sons. 1979.
7. McDonald. CC. și Phillips, w. D.. J Am. Chcni. Sue 89:6332. 1967
8. Rienstni, CM. Tucker-Kellogg. L.. Jaronec. C P.. el al.: Prixs Null. Aead. Sci. SUA 99116). 10260, 211)2.
9. Kaio. G.. și Yung. J.: Mol. Pharmacol 7:33, 1971.
10. Elcfniwi. ME și colab.: Mol. Pharmacol. 7:104, 1971.
11. Tang.C.. Ndassa. Y . Veri. MF: Nai. Strict. Biol.9|7):537.218)2.

12. Kodak. A.. Kenna. K.. Pata. H.. ct al.: Endocrinologie I43(2):4| I. 2(X)2.
13. Catrina. S. B.. Codlescu. M.. şi Andersson. M.: J. Cell Mol. Med. 512 >: 195. 2001.
14. Ferdinand. W.: Molecula de enzimă. New York. John Wiley & Sons. 1976.
15. Stryer. I..: Biochimie. 5ih ed. New York. WH Freeman & Co.. 2002. Cap. 4.
16. Koshland. DE: Sei. A.m. 229:52. 1973 (vezi şi Annu. Rev. Biochem. 37:359. 1 96« I.
17. Belleau. B.: J. Med. Chern. 7:776. 1964.
IK. Lowe. JN. şi Ingraham. I.. I..: An Intnxluclion in Biochemical Reaction Mechanisms. la Englewood Cliff. NJ. Prentice-Hull. 1974.
19. Hanson. K. R.. şi Rose. 1 A.: Aec. Chern. Res. 8:1. 1975 (vezi, de asemenea, Science 193:121. 1976).
20. Roberts. JD: Chern. ing. Ştiri. 57:23. 1979.
21. Wallis. M.. Howell. S. L.. şi Taylor. K. W.: Biochimia hormonului peptidic. Chichester. U. K.. Jolin Wiley & Sons. I9K6.
22. Spatolu. A. E: Ann. Rep. Med. Chern. 16:199. 1981.
23. Brucggetneier. R. W.: Hormoni peptidici şi proteici. În Wolff. M. E (cd.). Burger's Medicinal Chemistry, voi. 3. 5lh ed. New York. John Wiley & Sons. 1996. p. 464-465.
24. Otsuka. H.. şi Inouye, I.. K.: Pharmacol. Acolo. |B| 1:501. 1975.
25. Schimmer. B. P.. şi Parker. K. L.: În Hardmun. JG. şi Limbird. LE (cdsj. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. I()th cd. New York. Mucnnllan. 2001. pp. 1650-1655.
26. Hughes. J., colab.: Nature 258:577. 1975.
27. Gutstcin. H. B.. şi Akil. H.: În Hardman. JG. şi Limbird. L. E. (cds.). Baza plurimacologică a terapiei a lui Goodman şi Gilman . Ed. a II-a New York. Macmillan. 2001. p. 569-579
2K. Snyder. S. H.: Science 224:22. 1984.
29. Wallis. M.: J. Mol. Evol. 17:10. 1981.
30. Lewis, U. J.. Sinha. Y. N.. şi Lewis. GP: Endocr. J. 47 (Supliment): SI-8. 2000.
31. Junecka. A.. Zubrzvcka. M.. şi Junecki. T.: J. Pept. Res. 58(2):9l. 2001.
32. Brownstein. M. J.: Science 207:373. 1980.
33. Informaţii despre medicamente pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii, vol. 1. Ed. a 22-a. Rockville, MD. II. Convenţia S. niannacopeial. 2002. p. 2275.
34. Cură de slăbire. F. G.. şi Best. C. H.: J. Lab. Clin. Med. 7:251. 1922.
35. Wallis. M.. Howell. S. L.. şi Taylor. K. W.: Biochimia hormonilor peptidici. Chichester, f. K.. John Wiley & Sons. 1985. p. 257-297.
36. Alrviai. IL, Allababidi. H.. Levy. S.. şi U'vy, J: Endocrine 18(2): 105. 2002. „ *
37. Newgard. CB: Diabet 51(II):3l4l. 2002.
38. De Mcyts. P.. şi Whittaker. J.: Nat. Rev. Drug Discuv. I(IO):769. 2<X)2.
39. Steiner. D. E. et al.: Recent Prog. Horm. Res. 25:207-282. 1969.
41. . Dœltcny. K.. el al.: Proc. Nul. Acad. Sei. U. SA 79:4613. 1982.
42. Arhipelagurile. ER. the uff.: În Steiner. D. E. şi Freinkcl. N. (cd-uri). Manual de fiziologie. Sectă. 7: Endocrinologie, voi, I. Washington. A.D. Societatea Americană de Fiziologie. 1972. p. 159-173.
43. Gerich. J. şi alţii: Ann. Rev. Physiol. 38:353. 1976.
44. Sanger. E: Da. Rev. Biochem 27:58. 1958.
45. Katsoyunnis. P. G.: Science 154:1509. 1966.
46. Riliel. W..hei al. Helv. Chtm. Acta 67:2617. 1974.
47. Şansă. RF, el al.: Diabetes Care 4:147. 1981.
48. Johnson. IS: Diabetes Care 5 (Supliment 2):4. 1982.
49. Cosmos. A., şi colab.: J Biol. Chern. 253:6586. 1978.
50. Mai. J. M.. el al.: J. Biol. Chern. 253:686. 1978.
51. Blundell. TL. ct al.: Crit. Rev. Biochim. 13:141. 1982.
51 Lamer. J.: Diabcies 37:262. 1988.
52. Kasuga. M.. ct al.: Science 215:185. 1982.
53. Geneh. J. IL: În diabetul zaharat. a 9-a ed. Indianapolis. Eli Lilly & Co.. 1988. p. 53.
54. Galloway. JA: În diabetul zaharat. a 9-a ed. Indianapolis. Eli Lilly & Co.. 1988. p. 109-122.
55. Wallis. M.. et al.: The Biochemistry of the Poly|>eplide Honnoncs Chichester. U. K.. John Wiley & Sons. 1985, p. 280.
56. Jefferson. L. S.: Diabet 29:487. 1980.
57. Feldman. JM: În diabetul zaharat. al 9-lea c<l. Indianapolis. Eli Lillv & Co.. 1988. p. 28-42.
58. pirat. J.: Diabetes Care Kpan I):168-I88. (pan 21:252-263, 1978.
59. Raskin. P. şi Rosenstock. J.: Ann. Intern. Med. 105:254. 1986.
60 Muurvr. AC: Am. Sei. 67:422. 1979.
61. L'SP Dl: Informaţii despre medicamente pentru profesioniştii de vindecare, vol. I. Ed. a 22-a. Rockville. MD. Convenţia SUA privind farmacopea. 2002. p. 1701-1730.
62. persista. RJ, şi colab.: Science 188:923. 1975.
63. Fain. JN: Recpt. Recunoaşteţi. Ser. A 6:3. 1978.
64. Wallis. M.. Howell. SL. şi Taylor. KW: The Biochemistry of (he Polypeptide Hormones. Chichester. Marea Britanie. John Wilev & Sons. 1985. pp. 318-335.
65. Emson. PC. şi Sundberg. BE: Ann. Rep. Med. Chern 18:31 1983.
66. Miller. RJ: J. Med. Chern. 27:1239. 1984.
67. Adams. AE. Bisclio. A.. Chorvv. M.. el al.: Mol. Endocrinol. I2|lli 1673. 1998.
68. Bumpus. E M.: Fed. Proc. 36:2128. 1977.
69. Ondelti. MA şi Cushmun. J.: J. Med. Chcm. 24:355. 1981.
70. Ogonow.ski. AA. Mai. SW. Moore. AB. et ul.: J. Phanri. Exp Thcr. 280:846-853. 1997.
71. Mai. SW. şi Pollock. SH: Brevetul SUA #6.495.514. Eliberat în decembrie 2002.
72. Pcuulo. JM. Johnson. EU. si Manassc. HR (eds.): Biotehnologie şi Farmacie. New York. Chapman & Hall. 1993.
73. Richards. E E. şi colab.: Science 187:130. 1975.
74. Biotehnologie Medicamente în dezvoltare |sondaj|, cercetare farmaceutică şi producători din America. Washington. DC. 1995.
75. Zito. SW (ed): Pharmaceutical Biotechnology: A Programed Text. Lancaster. PA. Editura Tcchnomic. 1992.
76. Hudson, RA, und Bluck.CD: Biotehnologie—The New Dimension in Pharmacy Practice: A Working Pharmacists' Guide. Columb.OH. Consiliul Colegiilor din Ohio din Phnmincy. 1992. p. eu.
77. Primrose. SB: Biotehnologie modem. Boston. Publicaţii ştiinţifice Blackwell. 1987.
78. Hudson, RA şi Black. CD: Biotehnologie—The New Dimension in Pharmacy Practice: A Working Pharmacists' Guide. Consiliul Colegiilor de Farmacie din Ohio, 1992. p. 2.
79. Naştere. JR. şi Ixonox. ES (eds.): Monoclonal Antibodies: Principies and Applications. New York. John Wiley & Sons. 1995.
80. Gelman. CR. Rumaek. BH. und Hess. AJ (cds.): DRUGDEX iK) Sistem. Englewood. CO. MICROMF.DEX. Inc. (a expirat la 30.11.95)
81. Shak. S.. et al.: ADNaza l umană recombinantă reduce vi^hiiy a sputei fibrozei chistice. Proc. Nul. Acad. Sei. SUA 87:9188. 1990
82. Lieberman. J. şi Kumick. NB: Natura 196:988. 1962.
83. Brady. RO.eial.: Eficacitatea terapiei de substituţie enzimatică în boala Gaucho. Prog. Clin. Biol. Res. 95:669. 1982.
84. Kirkwtxid. JM. şi Emsioff. MS: J. Clin. Oncol. 2:336. 1984
85. Houglum. JE: Clin. Farmacia. 2:202. 1983.
86. Hayden. FG: Agenţi antivirali. În Hardman. JG. şi Limbini. L E. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basisof Thera peutic.s. IOth cd. New York. Mucmillan. 2001, p. 1332-1335.
87. USP Dl: Drug Information for the Health Care Professional, vol I. 22nd cd. Rockville. MD. Convenţia Phunnaeopeial SUA, 2002. [p 1730-1733.
88. Von Hoff. D. 1) „ami Huong. AM: Efectul interferonului recombinant bela-scr asupra unităţilor formatoare de colonii tumorale umane primare. J. Interferon Res. 8:813. 1988.
89. Doyle. MV. Lee. MT. und Fong. S.: Comparaţia activităţilor biologice ale mlerlcukin-2125 recombinant uman şi imerlcu kin-2 nativ. J. Biol. Răspuns Mod. 4:96. 1985.
90. Kato. K..ctul.: Purificarea şi caracterizarea intcrlciikiit-2 uman recombinant produs în *apelul Escherichia.* Biochim. Biophys. Re* Comun. 130:692. 1985.
91. Erslev. AJ: Eritropoietina la maturitate. N. Engl. J. Med. 316:101 1981.
92. Lin, E K.. el al.: Clonarea şi expresia genei umane CQllirnpiHtw. Proc. Nul. Acad. Sei. LSA 82:7580. 1985.
93. USP Dl: Drug Informulion for the Health Care Professional, vol I, 22nd cd. Rockville. MD. eu'. S. Convenţia farmacopeală. 21)02. pp 941-947.
94. Lee. F.. şi colab.: Izolarea c-ADN-ului pentru factorul de stimulare a coloniilor granuloeyte-macnphaec umane prin expresia funcţiei în celulele de mamifer' Proc. Natl. Acad. Sei. SUA 82:4360. 1985.
95. Fulcher. C.. şi Zimmerman. T.: Proc. Nall. Acad. Sei. II. S. A 79: 1648. 1982.
%. Liwn, R. M. şi Vehar.G. R: Genetica moleculară a hemofiliei Sei. A.m. 254:48. 1986.

LECTURĂ SELECTATĂ

mesteacăn. JR. și Ixnnox. E. S. (eds.l: Monoclonal /lniibodies; Principles and Applications. New York, John Wiley & Sons. 1995.

Boyer. P. D. condus.): Enzimele. al 3-lea cd. New York. Presa Academică. 1970.

Brockerhoff, H. și Jensen, R. G.: Lipolitic Enzymes. New York. ACJI* demie Press. 1974.

Ferdinand. W.: Molecula de enzimă. New York. John Wiley & Sons. 1976.

Galloway. JA. Potvin, J. H„ și Shuman. CR (eds.): Diabetes Mellitus. Ed. a 9-a. Indianapolis. Eli Lilly & Co.. 1988.

Grolhnan, A. P: Inhibarea biosintezei proteinelor, în Brockerhoff. H.. und Jensen, R. G. (cd.s.1. Lipolitic Enzymes. New York. Academic Press. 1974. pp. 231-247.

Hardman. JG. și Limbird. L. E. (edsj. Goodman and Gilman's Tire Pharmacological Basis of Therapeutics. I Oth ed, New York, MaciniF Inn. 2001.

Haschemeyer. R. H.. și de Hanen. E.: Microscopia electronică a enzimelor. Annu. Rev. Biochim. 43:279. 1974.

Hruby. VJ, de Chavez. C. G . și Kavarana, M.; Hormoni peptidici și proteici, neurotransmițători peptidici și agenți terapeutici. In sunca Abra*. DJ (cd). Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, voi. 4, al 6-lea cd. New York. John Wiley & Sons, 2003.

Jenks, WP: Catalysis in Clwniistry und Enzymology. New York. McGraw* Hill. 1969.

Ixiwc, JN. și Ingraham. L. L: O introducere în mecanismele de reacție biochimică. Englewood Cliffs. NJ. Prentice*Hall. 1974. (Această carte include enzimologia elementară, inclusiv mecanismele funcției coenzimelor.)

Mildvan. AS: Mecanismul de acțiune a enzimelor Annu. Rev. Biochim. 43: 357. 1974.

Pezzuto. JM, Johnson. EU. și Manasse. H. R. (eds.): Biotechnology und Pharmacy. New York. Chapman & Hall. 1993.

Stiuci. SJ, und Parks. C. R.: Modul de acțiune al insulinei. Annu. Pr. Phannucol. 14:365. 1974.

Schaeffer. H. J.: Factori în proiectarea inhibitorilor de enzime reversibile și ireversibile la Ariens. E. J. (ed.). Drug Design, voi. 2. New York. Presa Academică. 1971. p. 129-159.

Slryer. L. S.: Biochimie, ed. a 5-a. New York, W. H. Freeman & Co.. 2002.

Tagcr. H. S.. și Steiner. D. F.: Hormonii peptidici. Annu. Rev. Biochim. 43:509. 1974.

Waifc. S. O. ted.): Diabet zaharat , 8th cd. Indianapolis, Eli Lilly & Co.. 1980.

Wallis. M., Howell, S'. U, und Tuylor. K. W.: Biochimia hormonilor peptidici. Chichester. U. K.. John Wiley & Sons. 1985.

Wilson, CA: Amine hipotulnmice și eliberarea de gonadotrofine și alți hormoni hipofizari necriși, Adv. Drug Res. 8:119-204. 1974.

CHAPTER 26

Vitamine și compuși înrudiți

GUSTAVO R. ORTEGA, MICHAEL J. DEIMLING, JAIME N. DELGADO'

Vitaminele au fost considerate în mod tradițional a fi „ factori de acces la alimente". În general, vitaminele se numără printre acei nutrienți pe care organismul uman nu le poate sintetiza din alte componente ale dietei. Împreună cu anumiți aminoacizi (adică aminoacizi esențiali), vitaminele constituie un total de 24 de compuși organici care au fost caracterizați ca fiind esențiali din punct de vedere dietetic. [1] Multe vitamine funcționează biochimic ca precursori în sinteza coenzimelor necesare metabolismului uman; astfel, vitaminele îndeplinesc funcții esențiale . Atunci când acestea nu sunt disponibile în cantități adecvate, consecințele pot duce la stări grave de boală.

Deși există relativ puține indicații terapeutice pentru preparatele farmaceutice cu vitamine, bolile cauzate de anumite deficiențe de vitamine răspund favorabil la terapia cu vitamine. În plus, există produse indicate pentru utilizare profilactică ca suplimente alimentare. O dietă optimă oferă toți nutrienții necesari; în unele cazuri de solicitări crescute, totuși, se recomandă suplimentarea cu vitamine și minerale. [2]

Două organizații oferă linii directoare pentru aportul zilnic de vitamine în Statele Unite. Prima, Food and Drug Administration (FDA), reglementează etichetarea alimentelor în ceea ce privește conținutul lor nutrițional, inclusiv vitaminele. Cerințele actuale de etichetare pentru vitamine, stabilite în urma Legii privind sănătatea și educația suplimentelor alimentare (DSHEA) din 1994 și publicate în Codul regulamentelor federale (CFR)? necesită ca conținutul de vitamine al alimentelor să fie enumerat ca procent din valoarea zilnică (DV). Valoarea zilnică a nutrienților este determinată prin utilizarea valorii zilnice de referință (DRV) dacă nutrientul este o sursă de energie, cum ar fi proteine, carbohidrați și grăsimi, sau prin utilizarea aportului zilnic de referință (RDI) pentru vitamine și minerale. RDI înlocuiește termenul folosit anterior. SUA RDA (alocația zilnică recomandată), pentru a preveni confuzia cu RDA-urile publicate de Academia Națională de Științe. RDI-urile pentru fiecare dintre vitamine, așa cum sunt publicate în CFR, sunt aceleași cu valorile utilizate sub termenul mai vechi. RDA-uri. DV pentru fiecare dintre vitamine (Tabelul 26-1) se bazează pe o dietă de 2.000 de calorii, iar %DV care este plasat pe eticheta alimentelor se determină împărțind conținutul unei porții de aliment la DV și exprimând rezultatul ca procent.

A doua organizație care oferă linii directoare nutriționale este Consiliul de Nutriție al Academiei Naționale de Științe, Institutul de Medicină. Orientările lor sunt publicate sub formă de aporturi dietetice de referință (DRI), care includ mai multe modalități de evaluare a aportului adecvat de vitamine și minerale, cum ar fi necesarul mediu estimat (EAR), doza alimentară recomandată (RDA). ade

'Decedat.

aportul cvate (AI) și nivelul de aport superior tolerabil (UL). În general, RDA este cea mai specifică recomandare a dozei zilnice recomandate, IA fiind utilizată dacă nu există suficiente date pentru a susține determinarea unei RDA. Tabelul 26-2 conține DRI dietetice actuale. în ceea ce privește DZR (dacă este disponibil) sau AI (când DZR nu este disponibil) pentru vitaminele acoperite în acest capitol.

Chimia medicinală a vitaminelor este fundamentală nu numai pentru terapia problemelor nutriționale, ci și pentru înțelegerea acțiunilor biochimice ale altor agenți medicali care afectează direct sau indirect funcțiile metabolice ale vitaminelor și coenzimelor. În consecință, acest capitol include un scurt rezumat al biochimiei de bază a vitaminelor, relațiile structură-activitate, proprietățile fizico-chimice și unele considerații de stabilitate, aplicații nutriționale și terapeutice și scurte caracterizari ale produselor farmaceutice reprezentative.

În 1912. Funk [4] a descris o substanță, prezentă în lustruirea orezului și în alimente, care vindeca polinevrita la păsări și beriberi la om. Această substanță a fost denumită *vitamină* deoarece a fost caracterizată ca o amină și ca o componentă nutrițională vitală. După ce alți factori alimentari au fost observați a fi componente nutriționale vitale care nu erau amine și nici măcar nu conțineau azot. Drummond a sugerat modificarea care a dus la termenul de *vitamina.* McCollum și

TABELUL 26-1 Valorile zilnice ale vitaminelor utilizate în etichetarea alimentelor de vitamine *

Vitamina A	5.IXXI IIf
Vitamina C	60 mg
Vitamina D	400UI
Vitamina E	30 UI
Vitamina K	80«
Tiamina	1,5 mg
Riboflavină	1,7 mg
niacina	20 mg
Vitamina B_A	2 mg
Folat	400«
Vitamina BI*	6«
Biotina	300 «
Acid pantotenic	10 mg

Codul Ftinn al reglementărilor federale. Seviion 101.9. 1977.
■'Pe baza unei diete KXXI-calorice.
"Umu internațional.

TABELUL 26-2 Aporturile dietetice de referință de vitamine pentru indivizi*

Uh cerbul* Grup	Biotina (mgM)	Cholin« (mgM)	Folat (mgM)	niacina (mgM)	pantotenic Adăugați (mgM)	Mboflavină (mgM)	tiamină (mgM)	Vitamina A (mgM)	Vitamina B« (mgM)	Vitamina By (mgM)	Vitamina C (mg/zi)	Vitamina D (mgM)	Vitamina E (mgM)	Vitamina K (mg/zi)
Dacă repede Hm	5*	NE'			1,7*	0 V	0.?'	41X1'	nr	04*	4<r	5»	4»	2 0'
'■12 m?	6'	1ST	Kir	4*	IV	04'	03*	W	VV	03'	50*	5»	S'	este*
HitUren • lv	»•	?«r	150	6		0,5	03	prea	0 5	0,9	ESTE	S'	6	Ml'
	C	210*	AȘA	8	J'	06	06	400	11.6	1 ?	25	S'	7	53'
'Vo														
MV	JU*	37 V	MX)	12	4»	0,9	0,9	600	1(1	1 8	45	5«	II	60'
Il-Uy	23*	550»	400	16	S'	1 1	1.2	90)	1 1	24	75	S'	ESTE	75'
J Ui,	Dl	SMI'	400	16	V	1 .1	1.2	WO	1.3	24	90	}•	ESTE	120*
H-50)	.Dl	5Sn*	400	16	<•	ESTE	1.2	WO	1.3	2.4	90	5*	ESTE	120*
	w	550*	44Mi	16	S'	) 3	1 2	WO	1.7	24	W	10'	15	120»
■11 >	JO'	550-	400	16	5*	1.3	1.2	900	1.7	2 4	90	este	ESTE	120'
sunt fructuos.														
	ar	375'	MNI	12	4»	0 9	0,9	600	1 0	U	45	S'	II	60*
llXy	25'	41 !>•	411)	H	5“	Ml	10	701)	1.2	2.4	65	S'	ESTE	75'
1*»)	MT	42V	400	14	J*	1.1	ll	UKI	1.1	24	73	S'	15	W
'l-Mly	W	«5-	400	14	5»	1 1	ll	700	1.3	2.4	75	S'	15	90*
	Ml*	425*	■«II	14	S'	1 t	1.1	TtXl	15	24	73	10'	15	90*
	JO'	425»	44»	14	S'	ll	ll	700	1.5	2.4	75	15"	15	90»
^uac) 4X)	»•	450"	«00	IK	6*	1 4	14	750	1.9	16	30	S'	ESTE	7,1'
.»•W)		450*	"nu	(8	6'	1 4	1.4	770	1.9	2.6	85	5»	ESTE	90'
	W	450-	600	IK	6*	1.4	1.4	770	19	26	S3	S'	ESTE	90*
UilMlifl														
U3v	3S*	«0*	MU	17	7'	1.6	1.4	I.2U0	2.0	IK	115	S'	19	75*
UW,	M*	Ml'	500	II	7'	1 6	M	ijai	23»	2.»	IM	S'	14	90'
!Eu-Meu	jo	550*	500	17	7'	1.6	14	IM"	20	IK	12(1	S'	19	9 fr

tain Reference Intakes Application« in Dietary Asseunitnl 3111 F<ni and Nutrition Ikuwtl. Academia Națională de Științe. InMiiute <>f Medicina. Washington. IX?. Notional Academy Press. 3ll|.și Reținerea dietetică

aportului de vitamina A. Vitamina K, Ancnic, Bcxim. Clmmnuni, Cupru. Iod. Fier. Mangan, .Molibden. Nichel. Siliciu. Vanadiu, ml Zinc 3MII Food and Nutrition Board. Academia Națională de Științe, „r.itx;at Medicine". Washington. DC. Academia Națională I'rwi. Proiect de lege.
iHsrilil«»: it.zi. y. an
Anihen in acest cablu reprezinta cutrenl Recommended Daily Allowance IRDA) a« determinat de Food andNuUHton Board of the Inuitutcof lire National Academy rd Sciences. Insitlulc de Medicina unlcii nuuked 'mtsteridi i*l. în care acestea reprezintă aportul adecvat HA)

Davis [6,7] a descris un factor alimentar esențial solubil în lipide în grăsimea de unt și gălbenușul de ou, iar 2 ani mai târziu, s-a făcut referire la un factor solubil în apă din germenii de grâu. Astfel, termenii *fab soluble A* și respectiv *B solubil în apă* au fost aplicați acestor factori alimentari. De atunci, multe alte componente dietetice s-au descoperit a fi componente nutriționale esențiale (de exemplu, vitamine). Este tradițional să se clasifice acești compuși ca vitamine solubile în lipide sau solubile în apă. Această clasificare este convenabilă deoarece membrii fiecărei categorii posedă proprietăți importante în comun.

VITAMINE LIPOOLUBILE

Vitaminele liposolubile includ vitaminele A. D, E. și K. Acești compuși au alte caracteristici comune în afară de solubilitate. Ele sunt de obicei asociate cu lipidele din alimente și sunt absorbite din intestin cu aceste lipide alimentare. Vitaminele liposolubile sunt stocate în ficat și. astfel« conservat de organism, în timp ce stocarea vitaminelor solubile în apă nu este de obicei semnificativă.

Vitamina As

Vitamina A a fost recunoscută pentru prima dată ca o vitamină de către McCollum și Davis [6,7] în 1913 până în 1915, dar studiile asupra mecanismului molecular de acțiune al retinolului în procesul vizual nu au fost semnificativ productive până în 1968 până în 1972. Mecanismul de acțiune al vitaminei A în alte procese fiziologice decât vederea a fost foarte dificil de studiat. Progresele în biologia moleculară au început totuși să identifice rolul retinoizilor în creșterea osoasă, reproducere, dezvoltarea embrionară . sinteza proteinelor, producerea spermatozoizilor și controlul și diferențierea țesuturilor epiteliale. Acest lucru a condus la sugestia că vitamina A are proprietăți asemănătoare hormonilor. Există dovezi convingătoare că vitamina A îndeplinește o funcție importantă în biosinteza glicoproteinelor și în reacțiile de transfer de zahăr în membranele mamiferelor. [8] Investigațiile asupra mecanismului acestei acțiuni au fost împiedicate de dificultăți în definirea clară a formei biochimice active a vitaminelor . indiferent dacă este vorba de tot-mv-retinol sau acid retinoic. Această întrebare a fost revizuită cuprinzător de Chy til și Ong. [9] Majoritatea, dacă nu toate. Acțiunile vitaminei A în dezvoltare, diferențiere și metabolism sunt mediate prin receptorii nucleari care se leagă de acidul retinoic. [10]

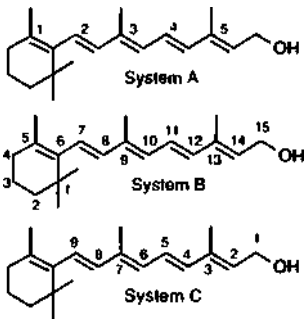
TABELUL 26-3 Greutate egală cu 1 UI

Retinoid	pg
Allira».in!lin(il	0,3
All-/rcn.<rvhnol acetat	0,334
Toate /rons reimol propionat	0,359
All-irww-rellnul palmitate	0,55
0*Caroienc	0,6
All-fn/fif-retinol	2.907.000
Ncovitamina A	2.190.000
9«CM-Retiiu»l	634.000
9.13-Di<cu-relinol	688.000
9.11'Di-e^rctinol	679.000
Ail-imm-reiinal	3.O5O.OOO
11 <lr-Relinul	3.120,(XX)
9*<lvRetinul	637.000
IB-Di-ew-reiinai	581.000
9.1l'Di-n>n:iinal	11.610.000

Termenul de *vitamina A* se aplică în prezent compușilor care posedă activitate biologică precum cea a retinolului. Termenul *vitainiii At* se referă la retinol all-/n„w. Termenul *retinoid* se aplică retinolului și derivaților săi naturali plus analogi sintetici, care nu trebuie să aibă activitate de vitamina A.

Activitatea vitaminei A este exprimată ca unități USP, unități internaționale (UI). echivalenți de retinol (RE) și echivalenti ^-caroten . Unitățile USP și UI sunt echivalente. Fiecare unitate exprimă activitatea a 0,3 *fig* de all-irans-retinol. Astfel. I mg de all-frans-retinol are o activitate de 3.333 unități. Alte echivalente sunt enumerate în Tahle 26-3. Un RE reprezintă activitatea biologică a l/zg de all-Orm-relinol, 6/zg de *ff-* caroten. și 12/zg de carotenoide dietetice mixte. RE este folosit pentru a converti toate sursele alimentare de vitamina A într-o singură unitate pentru o comparație ușoară."

Stereochimia vitaminei A și a compușilor înrudiți este complexă, iar o analiză stereochimică completă este dincolo de scopul acestui capitol. Un scurt rezumat al unor caracteristici stereochimice este prezentat aici ca bază pentru caracterizarea acțiunilor biochimice exercitate de această vitamină. Studiul complet al relațiilor structurale dintre vitamina A și stereoizomerii săi a fost complicat de utilizarea comună a mai multor sisteme de numerotare, așa cum se arată mai jos. Primul sistem de numerotare (A) este cel recomandat în prezent de Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată (1UPAC). Al doilea sistem (B) pune accent pe sistemul TT CONJUGAT . în timp ce al treilea (C) este folosit de *USP Dictionary of USAN și International Drug Nantes.*



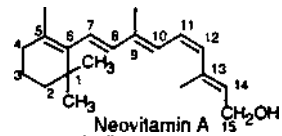
Din motive sterice, numărul de izomeri ai vitaminei A cel mai probabil să apară este limitat. Acestea sunt toate-Iram. *9-cis.* l3-<». iar 9.13-di-cw. O legătură *cis* la dubla legătură 7 sau II întâmpină obstacole sterice. Izomerul de 11 CM este răsucit și îndoit la această legătură; cu toate acestea, acesta este singurul izomer care este activ în viziune. Activul biologic

TABELUL 26-4 Unități USP per gram de retinoizi selectați

Retinoid	U/g

2 [din] izomerii acetatului de vitamina A, în termeni de unități USP per gram, sunt enumerați în Tabelul 26-4. Fără a ține cont de variațiile stereochimice, au fost preparați mai mulți compuși cu structuri care corespund vitaminei A. eterii și esterii săi. [13] ' "'Acești compuși, precum și acidul vitamina A sintetic, posedă activitate biologică.

Vitamina A dietetică este obținută exclusiv din alimente de origine animală sub formă de esteri retinilici. Carotenoizii provitamina sunt obținuți din surse vegetale și lactate. Cele mai mari surse de vitamina A naturală sunt uleiurile din ficat de pește, care variază foarte mult în conținutul acestei vitamine (Tabelul 26-5). Majoritatea uleiurilor de ficat conțin vitamina A și neovitamina A în raport de 2: l. Vitamina A apare liberă și combinată ca esteri biologic activi, în principal ai acizilor palmitic și a unor acizi miristic și doccanoic. Se găsește și în ficatul animalelor, în special în cele care sunt erbivore. Laptele și ouăle sunt surse corecte ale acestei vitamine.

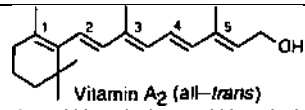


(11 —mono—czs—retinol)

Ficatul peștilor de apă dulce conține vitamina A : (3,4-de-hidroretinol).

TABELUL 26-S Conținutul de vitamina A al unor uleiuri din ficat de pește

Sursă	Specii de animale	Potenta (IU/g)
Halibut, ficat	*HippogtoMus hippoglossit.s*	60.000
Percoinorph. ficat	*rercomorfi* (uleiuri mixte)	60.000
Rechin, ficat	*Galeas zygoplcnis*	25^1»
Rechin, ficat		16.500
	Hypoprion hrevirostris și alte soiuri	
Burbot, ficat	*Lola maculosa*	4.8WI
Cod. ficat	*Gdtiun mnrrhua*	850



3,4-Dehidroretinol sau Dehidroretinol

Esterii retinilici alimentari sunt hidrolizați în lumenul intestinal de diferite hidrolaze. Retinolul este absorbit în entcrocite prin difuzie facilitată în concentrații normale . La doze farmacologice, totuși, retinolul poate fi absorbit prin difuzie pasivă. [17] În interiorul entcrocitelor. retinolul este sterilizat de două enzime, acilcoenzima A (CoA): retinol aciltransfcra.se

(ARAT) și lecitimreiinal acil transferaza (LRAT). LRAT esterifică retinolul legat de o proteină intracelulară, proteina celulară de legare a retinolului de tip 11 (CRBP (II|). în timp ce ARAT poate csterifica retinolul nelegat. S-a propus că LRAT esterifică retinolul în doze normale, în timp ce ARAT esterifică retinolul în exces. [.5]

Esterii retinilici sunt încorporați în chilomicroni, care la rândul lor intră în limfă. Odată ajunși în circulația generală , chilomicronii sunt transformați în resturi de chilomicroni , care sunt eliminate în principal de ficat. Pe măsură ce esterii intră în hepatocite, ei sunt hidrolizați. În reticulul endoplasmic, retinolul este legat de proteina de legare a retinolului (RBP). Acest complex este eliberat în sânge sau transferat în celulele stelate hepatice pentru depozitare. În interiorul celulelor stelate, retinolul este legat de CRBP(I) și este limitat pentru depozitare de către ARAT și LRAT. Celulele stelate conțin până la 95% din rezervele hepatice de vitamina A. Complexul RBP-retinol eliberat în circulația generală din hepatocite sau celule stel late, la rândul său, este legat de transtiretină (TTR), care protejează retinolul de metabolism și excreția renală. [1 "]

Captarea celulară a retinolului plasmatic rămâne de înțeles pe deplin. Acest lucru este și mai complicat deoarece resturile de chilomic contribuie și cu retinol la celulele țintă. Soarta retinolului după absorbție abia începe să fie înțeleasă. RBP și TTR nu intră în celulă. La intrarea în celulă, retinolul este legat de CRBP(1) în citoplasmă. Majoritatea țesuturilor conțin CRBP(1) și CRBP(II). Aceste proteine intracelulare funcționează în transportul și metabolismul retinolului și acidului retinoic prin solubilizarea lor în medii apoase și prezentarea lor la enzimele corespunzătoare, protejându-le în același timp de enzimele de catabolizare. [3 "] Aceste proteine limitează, de asemenea, concentrația de retinoizi liberi în interiorul celulei. CRBP(I) reglează esterificarea retinolului și oxidarea acestuia la acid retinoic din retină, în timp ce CRBP(II) controlează reducerea retinei la retinol și esterificarea lui ulterioară. [31]

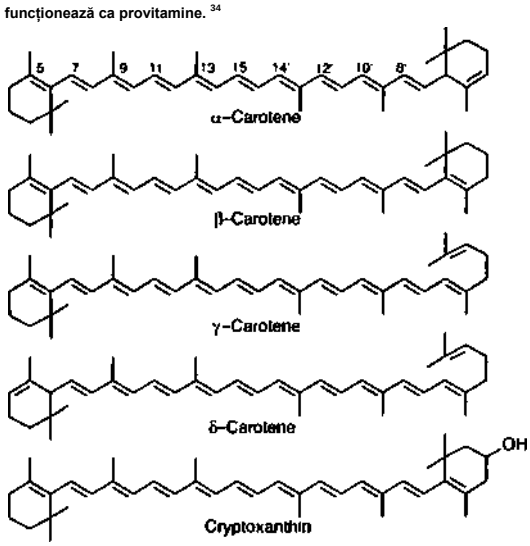
Retinolul este susceptibil la conjugarea glucuronidelor, urmată de reciclare enterohepatică. Poate fi oxidat la acid retinoic de două enzime, retinol dehidrogenaza și retina dehidrogenaza, prima fiind limitatoare de viteză. [33] Spre deosebire de retinol, acidul retinoic nu are un purtător specific în sânge. Acidul retinoic suferă decarboxilare, urmată de conjugare glucuronide. În mod normal, retinolul nemodificat nu este eliminat . Retinină, acidul retinoic și alți metaboliți arc. cum oricum . găsite în urină și fecale.

Deși uleiurile din ficat de pește sunt folosite pentru conținutul lor de vitamina A , formele purificate sau concentrate de vitamina A au o mare importanță comercială. Acestea sunt preparate în trei moduri: *(a)* saponificarea uleiului și concentrarea vitaminei A în materia nesaponificabilă prin extracție cu solvent, cu
produsul comercializat ca atare: *(b)* distilarea moleculară a materiei nesaponificabile, din care s-au îndepărtat stcnilurile prin congelare, dând un distilat de vitamina A care conține 1 până la 2 milioane IU/g: și *acesta)* supunând uleiului de pește la distilare moleculară directă pentru a recupera vitamina A liberă. palmitat de vitamina A și miristat.

Vitamina A cristalină pură apare sub formă de plăci sau cristale galben pal. Se topește la 63 până la 64°C și este insolubil în Waler, dar solubil în alcool, solvenții organici obișnuiți și uleiurile fixate. Este instabil în prezența luminii și a oxigenului și în grăsimi și uleiuri oxidate sau ușor oxidate. Poate fi protejat prin excluderea aerului și a luminii și prin prezența antioxidanților.

Ca toate substanțele care au o structură polienică, vitamina A dă reacții de culoare cu mulți reactivi, dintre care majoritatea sunt fie acizi puternici, fie cloruri ale metalelor polivalente. Un albastru intens se obtine cu vitamina A in solutie uscata de cloroform prin adaugarea unei solutii de cloroform de triclorura de antimoniu. Această reacție de culoare (reacția Carr-Price) a fost studiată pe larg și stă la baza unui test colorimetric pentru vitamina A. [3 ']

Vitamina A (all-nwis-retinol) este biosintetizată la animale din pigmenți vegetali numiți *carotenoizi,* care sunt terpene compuse din unități izoprenoide. Acești pigmenți protejează celulele plantelor de deteriorarea fotochimică și transferă energia radiantă pigmenților responsabili de fotosinteză. Deși au fost identificate sute de carotenoizi, doar câțiva funcționează ca provitamine. [34]

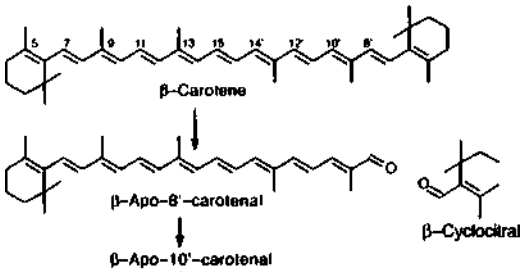


Provitamina As (de ex. *a-. 0-.* și y-carotocnes și criptoxanlină) se găsesc în fructele și legumele de culoare verde închis, galben și portocaliu, cum ar fi morcovi, spanac, broccoli, varză, gulii și verdeață de napi, mango, caise, nectarine, cartofi dulci și cartofi dulci. Pigmenții carotenoizi sunt utilizați prost de către oameni, în timp ce animalele diferă în capacitatea lor de a folosi acești compuși. Acești pigmenți carotenoizi sunt provi tamine A deoarece sunt transformați în vitamina A activă. De exemplu, /3-carotencul este absorbit intact de mucoasa intestinală, apoi scindat lo retinian de 0-caroten-15.15'-dioxi-gcnasc. care necesită oxigen molecular. [35] jS-Caroten poate
dau naștere la două molecule de retină, în timp ce cu celelalte trei carotenoide, doar o moleculă este posibilă prin această transformare. Acești carotenoizi au un singur inel (formula sec pentru /3-carntenc) la capătul lanțului polienic, care este identic cu cel găsit în /3-caroten și este necesar pentru activitatea vitaminei A. Acest lucru explică activitatea scăzută a /S-carotcnc.

Sistemele de duble legături enjugate găsite în vitamina A și ^-caroten sunt necesare pentru activitate; atunci când aceste impotriviri sunt parțial sau complet reduse, activitatea se pierde. Inelul ^-ionon al retinolului sau inelul dehidro-^-innonc găsit în dchydrorctinol (vitamina A.) este esențial pentru activitate. Saturația are ca rezultat pierderea activității. Esterul și eterii metilici ai vitaminei A au o activitate biologică nn o bază molară egală cu cea a vitaminei A. Acidul retinoic (acidul vitamina A) este activ biologic, dar nu este stocat în ficat.

Absorbția carotenoizilor se face prin difuzie pasivă și depinde de grăsimile absorbabile și bilă. Se presupune că o șesime din dieta normală (Jcaroten, dar nn doar o douăsprezece din celelalte carotenoide de provitamina A este absorbită. Enterocitele transformă carotenii în retinol, dar până la 20 tn 30% sunt absorbite nemodificate.

Mucoasa intestinală este locul principal al ^-carotenului trans formatin [25] la retină, dar enzimele care catalizează transformarea apar și în țesutul hepatic. Au fost propuse două mecanisme de conversie la retinină. Inițial, s-a propus ca clivajul să aibă loc central prin j8-caro-lenc-15,15'-dinxygcnasc. [2r '] Există, totuși, dovezi că clivajul periferic produce apo-carotinale, care pot fi convertite în continuare în retinină. [27] Retina astfel formată este redusă la retinol și esterificată înainte de a pătrunde în cronii chilomic pentru transportul din ficat.



|J-Apo-12'-carotenal

p-Apo-8'-carotenal

lbApo-14'-caroienal

11 -Mono-os-retinal

Acidul retinoic, acidul carboxilic corespunzător, favorizează dezvoltarea oaselor şi ţesuturilor moi şi producţia de spermatozoizi , dar nu participă la procesul vizual. Acidul retinoic se găseşte în bilă sub formă de glucuronid.

Vitamina A este adesea numită *vitatiiiti de creştere* , deoarece o deficienţă a acesteia în dietă determină încetarea creşterii la şobolanii tineri. Se manifestă în principal un deficit de vitamina A

prin degenerarea membranelor muenusului din tot corpul. Această degenerare este mai pronunţată în ochi decât în orice altă parte a corpului şi dă naştere la o enditiem cunoscută sub numele de xeroftalmie. În stadiile anterioare ale deficienţei de vitamina A, se poate dezvolta orbirea nocturnă *{nyctalopia}* , care poate fi vindecată cu vitamina A. *Orbirea nocturnă* poate fi definită ca incapacitatea de a vedea în lumină slabă.

***Adaptarea la întuneric* sau *pragul vizual* este o descriere mai potrivită decât *orbirea nocturnă* în multe subclinice! cazuri de deficit de vitamina A. Pragurile *vizuale* în orice moment sunt doar acea intensitate luminoasă necesară pentru a provoca o senzaţie vizuală. *Adaptarea la întuneric* este schimbarea pe care o suferă pragul vizual în timpul unei şederi în întuneric după o expunere la lumină. Această schimbare poate fi foarte mare. După expunerea ochiului la lumina zilei, o şedere de 30 de minute în întuneric scade pragul cu un factor de 1 milion. Acest fenomen este folosit ca bază pentru depistarea cazurilor subclinice de deficit de vitamina A. Aceste teste variază în ceea ce priveşte tehnica lor, dar în esenţă măsoară adaptarea vizuală la întuneric după expunerea la lumină puternică şi o compară cu cea normală. [21, :0]**

Deficitul avansat de vitamina A dă naştere la uscăciunea şi descuamarea pielii, însoţite de o tendinţă la infecţie. Leziunile caracteristice ale pielii umane cauzate de deficienţa de vitamina A apar de obicei la persoanele mature sexual cu vârsta cuprinsă între 16 şi 30 de ani şi nu la sugari. Aceste leziuni apar mai întâi pe suprafaţa anterolaterală a coapsei şi porţiunea posterolaterală a antebraţelor superioare şi Inter se răspândesc în zonele adiacente ale pielii. Leziunile constau din papule pigmentate, cu diametrul de până la 5 mm, la locul fnlliculelor de păr.

Vitamina A reglează activitatea osteoblastelor şi osteoclastelor . influenţând forma oaselor la animalul în creştere. Dintii sunt si ei afectati. În stările de deficit de vitamina A, are loc o creştere lungă. Supradozajele de vitamina A la sugari pe perioade prelungite duc la modificări ireversibile ale oaselor, inclusiv întârzierea creşterii, închiderea prematură a epifizelor şi diferenţe în lungimea extremităţilor inferioare. Astfel, există o relaţie strânsă între funcţiile vitaminelor A şi D relativ la cartilaj, oase şi dinţi. „Tocoferolii exercită o acţiune de economisire şi ceea ce pare a fi o actină sinergică" cu vitamina A.

Nivelurile sanguine ale vitaminei A scad foarte lent, iar adaptatina întunecată scăzută a fost observată la numai 2 nf 27 voluntari (menţinuţi cu o dietă cu vitamina A-frec) după 14 luni, moment în care nivelurile sanguine au scăzut de la 88 tn 60 UI/100 ml. nf sânge.

Vitamina A îndeplineşte numeroase funcţii biochimice. Promovează producţia de mucus de către celulele bazale ale epiteliului, în timp ce în absenţa sa se poate forma cheratina. Vitamina A îndeplineşte o funcţie în biosinteza glicogenului şi a steroizilor, iar cantităţi crescute de coenzima Q se găsesc în ficat şi la şobolanii cu deficit de vitamine. Semnificativ . cea mai cunoscută acţiune a vitaminei A este funcţia sa în chimia vederii.

Hipervitaminoza A poate duce la efecte atât pe termen scurt, cât şi pe termen lung. [12] Dozele pe termen scurt de 0,5 până la 4 milioane UI pot duce, în câteva ore până la câteva zile, la efecte asupra sistemului nervos central, inclusiv creşterea presiunii intracraniene, dureri de cap, iritabilitate şi convulsii; efecte gastrointestinale, inclusiv greaţă, vărsături şi durere; efecte dermatologice, cum ar fi descuamarea; efecte oftalmice precum papiledem, scotoma . şi photnphnbia; şi afectarea ficatului. Cele mai multe dintre acestea

au fost raportate reacții la sugari în urma tratamentului cu doze mari de vitamina A. dar unele au rezultat din ingestia de alimente bogate în vitamina A, precum ficatul, în special de la urșii polari.

Aportul pe termen lung de doze de vitamina A mai mici decât aportul necesar pentru toxicitatea pe termen scurt, dar încă peste cel cerut de organism, poate duce la efecte pe termen lung, inclusiv efecte asupra pielii, ficatului, sistemului nervos central și osului. Deși cantitatea necesară variază, dozele de până la 15.000 IU/zi au dus la efecte adverse sonore, deși doze mai mari, în general peste KX).(KX) 111/zi. trebuie să vadă toate efectele adverse raportate. La pacienții cu greutate corporală mică, malnutriție sau boli hepatice sau renale, dozele necesare pentru reacții adverse pe termen lung pot fi și mai mici.

Efectele adverse dermatologice includ uscarea pielii și a mucoasei, dermatită, prurit, umflarea și fisurarea buzelor și (uneori) pierderea părului corporal. Efectele hepatice includ hipertrofia și hiperplazia celulelor Ito (care stochează vitamina A), hepatomegalie, fibroză și ciroză, care pot duce la hipertensiune portală, ascită și icter. Se observă și splenomegalie. Efectele sistemului nervos central includ creșterea presiunii intracraniene (pseudotumor cerebri) care duce la dureri de cap, tulburări de vedere (de exemplu, diplopia). somnolență, vărsături, convulsii și o fontanelă bombată la sugari. În cele din urmă, au fost raportate, de asemenea , dureri la nivelul oaselor și articulațiilor, cu sensibilitate însoțitoare, și mineralizarea osoasă redusă" [3].

Efectele teratogene ale vitaminei A sunt de asemenea bine cunoscute. [32] ' [M] Aportul de până la 10.000 III/zi în timpul sarcinii poate crește riscul de malformații congenitale, iar riscul crește odată cu creșterea aportului de vitamina A. [35] Malformațiile congenitale includ anomalii cranio-faciale, tubul neural și urogenital și musculo -loscheletal.

/ICarotcne. în schimb, este relativ netoxic. După expunerea pe termen lung la niveluri ridicate de |S-caroten (30 până la 180 mg/zi timp de 15 ani), care este echivalent cu 50,(XX) până la 300.000 UI de vitamina A. pacienții nu au dezvoltat alte probleme decât decolorarea pielii și hipercarotoncmia asimptomatică. În plus.)ff-carotenul nu este teratogen. Mecanismul cel mai probabil este rata lentă de conversie a ^caro tene la retinol.

Mecanismul molecular de acțiune al vitaminei A în procesul vizual a fost investigat de mulți ani. Wald în 1968' [6] și Morton în 1972 [37] au caracterizat acest mecanism de acțiune. Chimia vederii a fost revizuită cuprinzător în *Accounts of Chemical Research* (1975) de numeroși cercetători. Aceste recenzii includ studii teoretice ale cromoforului vizual, caracterizarea ihodopsinei în sistemele sintetice, procesele dinamice în pigmenții vizuali ai bastonașelor vertebrale și membranele acestora și dinamica opsinei proteice vizuale. [3 &" 43]

Vitamina A (all-/raH.v-retinol) suferă izomerizare la forma de 11 CM în ficat. Această transformare este catalizată de o izomerază de retinol. Ulterior. I l-iiwclinol interacționează cu RBP pentru a forma un complex care este transportat către celulele fotoreceptoare retiniene, care conțin receptori specifici pentru complexul RBP-retinol.

Retina a fost considerată [41'43 a fi un organ] cu dublu simț în care tijele sunt preocupate de vederea incoloră la intensități luminoase scăzute, iar conurile sunt preocupate de vederea culorilor la intensități luminoase ridicate. O retină excizată, adaptată la întuneric, este roșu trandafir; când este expus la lumină, culoarea sa
se transformă în capră, în orangc. până la galben pal; în cele din urmă, la iradiere prelungită, devine incoloră. Tijele conțin purpuriu vizual fotosensibil (rodopsină), care, atunci când acționează asupra luminii cu o lungime de undă definită, este transformat în galben vizual și inițiază o serie de pași chimici necesari vederii. Vizual violet este o proteină carotenoid conjugată cu o masă moleculară relativă *(M ᵣ)* de aproximativ 40.000 și o grupare protetică pe moleculă. Conține șapte helice hidrofobe , care sunt încorporate în membrană. Buclele hidrofile scurte interconectează elice și arc expuse mediului apos de ambele părți ale membranei. Are o absorbție maximă de aproximativ 510 nm. Grupul protetic este retinena (neoretinen b sau retina), care este unită la proteină printr-o legătură de bază Schiff protonată.

Funcția retinenei în violet vizual este de a crește coeficientul de absorbție în lumina vizibilă și. astfel, sensibilizează proteina, care este denaturată. Acest proces inițiază o serie de pași fizici și chimici necesari vederii. Proteina în sine diferă de alte proteine prin faptul că are o energie de activare mai scăzută, ceea ce îi permite să fie denaturată de o cantitate de lumină vizibilă. Alte proteine necesită o cantitate de lumină ultravioletă (UV) pentru a fi denaturate. Legătura dintre pigment și proteină este mult mai slabă atunci când proteina este denaturată decât atunci când este nativă. Denaturarea proteinei este reversibilă și are loc mai ușor în întuneric pentru a da naștere, atunci când este combinată cu retinenă, la violetul vizual. Eficacitatea spectrului în albirea violetului vizual este destul de paralelă cu spectrul său de absorbție (510 nm) și cu distribuția sensibilității ochiului în spectru la iluminări scăzute. S-a calculat că, pentru ca un om să vadă un Hash de lumină abia perceptibil, doar o moleculă de violet vizual din fiecare 5 până la 14 celule cu tije trebuie să fie transformată fotoeemiei într-un ochi adaptat la întuneric. Sistemul posedă o astfel de sensibilitate datorită amplificării biologice. In vivo, violetul vizual este reformat constant pe măsură ce este albit de lumină, iar sub iluminare continuă, se menține un echilibru între violet vizual, galben vizual și alb vizual. Dacă un animal este plasat în întuneric, regenerarea violetului vizual continuă până când se obține o concentrație maximă. Vizual violet în ochii unui animal intact poate fi albit de lumină și poate regenera în întuneric un număr enorm de tei.

În stare de repaus (întuneric), membranele tijei și conurilor prezintă un curent electric constant. Membrana permite ionilor de sodiu să intre liber prin anumite canale. O pompă Na'/K*-ATPază menține gradientul ionic. Închiderea porilor hiperpolarizează membrana și inițiază răspunsul neuronal.

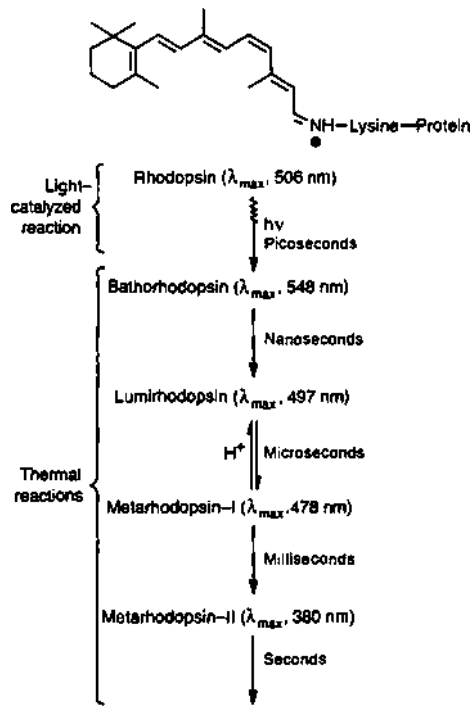
Porii sunt menținuți deschiși prin legarea la guanozin monofosfat ciclic (eGMP). Izomerizarea retinei indusă de lumină determină o schimbare conformațională a părții proteice a rodopsinei, activând molecula. O rodopsina activă activează câteva sute de molecule de G-protcină, numite *transducină.* (Proteinele G se pot lega cu nucleotidele de guanozină.) Activarea transducinei constă într-un schimb de guanozin difosfat (GDP) legat cu guanozin trifosfat (GTP). Transducină activată. la rândul său, activează o fosfodiesterază . care hidrolizează mii de molecule eGMP. Concentrația scăzută de eGMP are ca rezultat închiderea canalelor de sodiu.

Hidroliza GTP-ului legat de transducină la GDP inactivează fosfodiesterazele. Rodopsina activată trebuie, de asemenea

fie totuși dezactivat. Acest lucru se realizează prin fosforilarea opsinei de către opsin kinaza. Guanylat ciclaza reface concentrația de cGMP, care redeschide canalele.

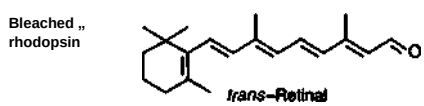
Vizual violet apare la toate vertebratele. Nu este distribuit uniform pe retină. Lipsește în fovee, iar în regiunile din afara foveei, concentrația sa crește, fără îndoială, la un maxim în regiunea de aproximativ 20° de centru, corespunzând densității mari de tije din această regiune. Prin urmare, pentru a vedea cel mai bine un obiect în întuneric, nu ar trebui să se uite direct la el.

Diagramele reprezintă unele dintre modificările care au loc în ciclul vizual care implică sistemul rodopsin în care izomerul l-mono-cis al vitaminei A este funcțional sub formă de aldehidă. [44]



Opsin

După reacția catalizată de lumină, all-trans-retinalul este eliberat. care la rândul său se reduce la all-trans-retinol. Pentru a fi utilizat din nou de opsină,



all-trans-retinolul trebuie convertit în l 1-cis-retinol. Izomerizarea are loc în epitelul pigmentar al retinei. [45] Oxidarea l-cir-retinolului la l-cis-retinaldehidă are loc în timp ce retinolul este legat de proteina celulară de legare a retinaldehidei (CRALBP) de către o enzimă microzomală din epiteliul pigmentar. [46]

Izomerizarea rrans-retinal poate lac loc în

prezența luminii albastre. Vederea continuă foarte bine, totuși, în lumină galbenă, portocalie și roșie, în care nu are loc izomerizarea. I l-mono-cis-retinianul în aceste circumstanțe este înlocuit cu o formă activă de vitamina A din fluxul sanguin, care provine din depozitele din ficat. Izomerizarea trans-vitamina A în organism la *cis-trans-* vitamina A pare să țină pasul cu procesele pe termen lung, cum ar fi creșterea, deoarece vitamina A. neovitamina A. și 11-tnono-cis-retinal sunt la fel de active în testele de creștere la șobolani. Grupările sulfhidril (două pentru fiecare 1 l-mono-cis-molecul retinian izomerizat) expuse pe opsină inițiază transmiterea - impulsurilor în fenomenul vederii.

Cercetările de la mijlocul anilor 1980 au făcut pași mari în determinarea mecanismului molecular de acțiune al vitaminei A. Se pare că vitamina își exercită funcția biologică în ceea ce privește dezvoltarea, diferențierea și metabolismul ca un hormon steroid. [47] ᴬ" Se crede că specia biologic activă este acidul retinoic. Au fost izolate două proteine intracelulare care leagă acidul retinoic, CRABP(l) anil CRABP(ll). Acestea par să aibă funcții similare cu cele ale CRBP.

Mai important, au fost identificați câțiva receptori de acid retinoic (RAR*: RARor. RAR/3 și RARy. [48] Aceștia diferă în distribuția tisulară și nivelul de expresie în timpul dezvoltării și diferențierii celulelor. După legarea cu acidul retinoic, complexul se leagă de secvențe specifice de recunoaștere a ADN-ului (RARE) . Diverse proteine care rămân identificate. ified ca. acid 9-cis-retinoic [52]

Acești receptori retinoizi trebuie să formeze dimeri înainte de a interacționa cu RARE. RAR-urile trebuie să formeze heterodimeri cu RXR, în timp ce RXR-urile pot forma și homodimeri. Se pare că RARE pentru homodimeri diferă de cele pentru heterodimeri. Acest lucru implică faptul că aceștia pot activa diferite seturi de gene. [55,54] RXR formează, de asemenea, heterodimeri cu receptorii hormonilor tiroidieni și receptorii vitaminei D, crescându-le afinitatea pentru ADN. [55] Au fost găsite mai multe enzime a căror expresie depinde de RXR. [52] Datele experimentale disponibile oferă dovezi convingătoare că aceste proteine sunt. de fapt, receptorii nucleari aparținând superfamiliei de hormoni steroizi/tiroidieni. Ele mediază aspecte importante ale funcției vitaminei A. Existența proteinelor care leagă în mod specific acidul retinoic justifică implicarea acidului retinoic ca formă fiziologică a vitaminei A.

Studiile au arătat o corelație între o dietă bogată în /3-caroten și un risc redus de anumite tipuri de cancer. Sunt disponibile mai multe recenzii ale acestor studii. [5 *' " 57]

PRODUSE

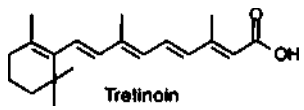
Vitamina A, USP. Vitamina A (Aquasol A) conține reti nol (vitamina A alcool) sau esterii săi din acizi grași comestibili (în principal acizi acetic și palmitic), a căror activitate nu este mai mică de 95% din cantitatea etichetată; o doză de 0,3 *pg* de vitamina A alcool (retinol) este egală cu I unitate USP.

Vitamina A este indicată numai pentru tratamentul deficienţelor de vitamina A. Deoarece vitamina este predominantă în dietă, în special cu suplimentarea cu lapte, această tulburare nu este obişnuită. Se asociază cu afecţiuni care au ca rezultat malabsorbţia grăsimilor (ex. boli biliare sau pancreatice, sprue, ciroză hepatică).

Vitamina A pură are o activitate de 3,5 milioane IU/g. În timpul sarcinii, au fost utilizate doze de vitamina A de la moderatie la masivă . alăptarea, acneea, încetarea răcelilor, îndepărtarea hiperkeratozei foliculare persistente a braţelor, veruci persistente şi anormale, coms şi calusuri şi afecţiuni similare. Fosfatidele sau tocoferolii sporesc absorbţia vitaminei A. Vitamina A aplicată local pare să inverseze afectarea vindecării rănilor de către conicoizi.

Vitamina A apare sub formă de lichid uleios, galben până la roşu. Este aproape inodor sau are un miros de peşte şi este instabil la aer şi lumină. Este insolubil în apă sau glicerină şi este solubil în alcool absolut, uleiuri vegetale, eter şi cloroform.

Tretinoin, USP. Tretinoina, acidul retinoic (Rctin-A), este o pulbere cristalină de culoare galbenă până la portocaliu deschis. Il este insolubil în apă şi uşor solubil în alcool.

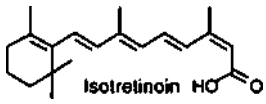


Tretinoina, indicată pentru tratamentul topic al acneei vulgare, a fost iniţial utilizată sistemic. Dozele terapeutice au dus frecvent la hipervitaminoza A. cu toate acestea. Se pare că îşi exercită acţiunea prin scăderea aderenţei comeocitelor şi prin creşterea proliferării epiteliului folicular. [58]

Tretinoinul se aplică de obicei sub formă de 0,05% polietilen glicol (PEG)-400/etanol lichid sau o cremă hidrofilă 0,05%. Aplicarea zilnică duce la inflamaţie, eritem şi peeling al pielii. După 3 până la 4 săptămâni, pot fi observate erupţii pustuloase, determinând expulzarea microcomedoanelor. Tratamentul poate fi apoi schimbat la aplicaţii la fiecare 2 sau 3 zile. Deoarece stratul de homy este subţire, pielea este mai susceptibilă la iritaţii prin abuz chimic sau fizic. Astfel, se recomandă ca alţi agenţi kerolitici (salicilici, sulfuri , resorcinol, peroxid de benzoil) să fie întrerupti înainte de a începe tratamentul cu tretinoină.

Sunt recomandate cremele de protecţie solară etichetate cu SPF-15 sau mai mare. Utilizările nelabclcd ale tretinoinei includ tratamentul unor forme de cancer de piele, ihtioza lamelară. boala Darier şi fotoîmbătrânirea. Fotoîmbătrânirea pielii este în principal rezultatul expunerii excesive la lumina soarelui şi se manifestă prin laxe. piele galbenă, pestriţă, încreţită, piele, aspră. Sa raportat că aplicarea o dată pe zi ajută în primele etape ale fotoîmbătrânirii. [59] Se crede că tretinoinul exercită această acţiune prin funcţia sa de reglare a diferenţierii epiteliale, diviziunii celulare şi sintezei proteinelor. Încetarea tratamentului, totuşi, are ca rezultat inversarea în termen de un an. Se crede că tretinoinul îşi exercită efectul antineoplastic prin promovarea diferenţierii celulare către celulele nominale. [61]

izotretinoină, USP. izotretinoina. Acidul 13-cr.r-rctinoic (Accutane), este o pulbere cristalină galben-portocaliu până la portocaliu. Este insolubil în apă şi puţin solubil în alcool.

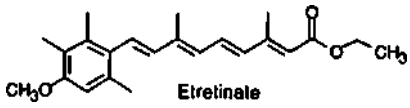


Izotretinoina este indicată pentru tratamentul acneei chistice recalcitrante severe. Din cauza riscurilor de efecte adverse, utilizarea sa ar trebui rezervată pacienţilor care nu răspund la terapiile convenţionale pentru acnee. Tratamentul trebuie individualizat şi modificat în funcţie de evoluţia bolii. Se crede că mecanismul implică inhibarea funcţiei glandei sebacee şi keratinizarea foliculară. Isotreti noin reduce producţia de sebum, dimensiunea glandelor şi diferenţierea glandelor.

Doza iniţială este de 0,5 până la 1 mg/kg pe zi în două prize. Absorbţia este rapidă, dar biodisponibilitatea este scăzută (—25%) din cauza degradării în lumen şi a metabolismului de către mucoasa gastrointestinală şi ficat la prima trecere. Metabolitul principal este 4-oxoizotrctinoina. Atât izotretinoina, cât şi metabolitul său sunt conjugate cu glucuronid şi excretate în urină şi fecale. Cursul obişnuit de terapie este de 15 până la 20 de săptămâni.

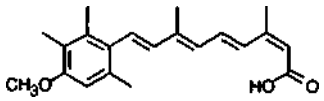
Efectele adverse ale izotretinoinei sunt tipice hipervitaminozei cronice A. Din cauza potenţialului mare de a provoca efecte teratogene, izotretinoina trebuie utilizată cu precauţie extremă la femeile aflate la vârsta fertilă. Producătorul medicamentului recomandă insistent ca pacienţilor să li se efectueze teste de sarcină înainte de a începe terapia şi să folosească o formă de control al naşterii în timpul terapiei.

Etretinat. Etretinatul (Tegison) este indicat pentru tratamentul psoriazisului recalcitrant sever. Datorită efectelor adverse potenţiale, terapia ar trebui limitată la bolile care nu răspund la terapiile standard. Mecanismul exact al acţiunii etretinatului este necunoscut, dar se crede că rezultă din unele dintre acţiunile comune retinoizilor.



Biodisponibilitatea orală a etretinatului este de aproximativ 40%. Laptele şi lipidele cresc absorbţia. Etretinatul este convertit semnificativ în acid liber la prima trecere prin ficat. Acidul liber (acitretina) este de asemenea activ. După o singură doză, timpul de înjumătăţire al etretinatului este de 6 până la 13 ore, dar după terapia de lungă durată, timpul de înjumătăţire este de 120 de zile. Caracterul lipidic ridicat al etretinatului are ca rezultat depozitarea în ţesutul adipos, din care este eliberat lent. După întreruperea terapiei, etretinatul poate fi detectat timp de până la 1 an.

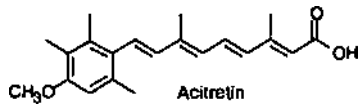
Acitretina are avantajul unui timp de înjumătăţire mai scurt. 2 ore după o singură doză şi 50 de ore după doze multiple. Este. cu toate acestea, mai susceptibil la conversie la 13-ci.s-etretin. Astfel, se pare că esterul asigură stabilitate metabolică.



Doza iniţială de etretinat este de 0,75 până la 1 mg/kg în di-

doze vid. După 8 până la 16 săptămâni, poate fi începută o doză de întreținere de 0,5 până la 0,75 mg/kg. Ca și în cazul izotretinoinului, este necesară o precauție extremă în administrarea etretinatului. Producătorul a întrerupt acest produs în 1998.

Acitretin. Acitretin (Soriatane) este o pulbere galbenă până la galben-verzui. Este specia activă de etretinat. După absorbție, acitretina este metabolizată extensiv și, de asemenea, este supusă izomerizării la izomerul său *13-cis* . Acitretina este mai puțin solubilă în lipide decât etretinatul și astfel este eliminată mai repede de către organism. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 50 de ore.



Acitretin

Acitretin este indicat pentru tratamentul psoriazisului sever. Doza inițială este de 25 până la 50 mg într-o singură doză cu alimente. Din cauza variațiilor semnificative în farmacocinetică și eficacitate. cu toate acestea, doza de întreținere ar trebui să fie individualizată . Răspunsul inițial poate apărea în 2 săptămâni, dar răspunsul maxim necesită 2 până la 3 luni. Din cauza - efectelor adverse semnificative asociate cu utilizarea acestuia. acitretina trebuie rezervată pacienților care nu răspund la alte terapii sau a căror stare clinică contraindica utilizarea altor tratamente.

Administrarea concomitentă cu etanol este contraindicată deoarece se formează etretinat. Deoarece timpul de înjumătățire al etretinatului este mult mai lung, riscul tetrogen pentru femei este semnificativ crescut. [61]

Alitretinoină. Alitretinoină. acid 9-c«-retinoic (Panretin). este o pulbere galbenă care este ușor solubilă în etanol și insolubilă în Waler. Alitretinoina este un retinoid natural endogen .

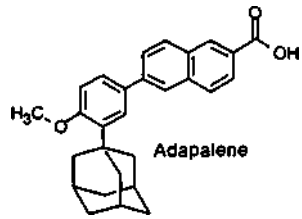
Alitretinoin

Alitretinoina este indicată pentru tratamentul leziunilor cutanate la pacienții cu sarcom Kaposi asociat SIDA. Nu este indicat atunci când este necesară terapia sistemică pentru sarcomul lui Kaposi . Nu este indicat ca medicament sistemic.

Alitretinoina se aplică sub formă de gel 0,1%. Aplicarea inițială este de două ori pe zi, dar poate fi crescută treptat până la de 4 ori pe zi. Aplicarea, însă, trebuie limitată la leziune. Trebuie evitată aplicarea pe pielea normală și țesutul mucoasei . Gelul trebuie lăsat să se usuce înainte de a se îmbrăca. Pansamentele ocluzive nu trebuie folosite.

Spre deosebire de izomerul său geometric, tot acidul tnuu-retinoid, care leagă doar receptorii RAR, alitretinoina este un ligand atât pentru RAR, cât și pentru RXR. A fost numit „pan-agonist". deoarece leagă toți receptorii retinoizi. Datorită acestei capacități, s-a propus că alitretinoina poate fi mai puternică și, prin urmare, mai eficientă decât alți retinoizi. [62]

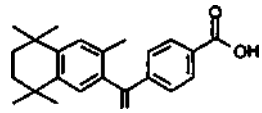
Adapalene. Adapalene (Differin) este o pulbere albă până la aproape albă, care este solubilă în tetrahidrofuran, puțin solubilă în etanol și practic insolubilă în apă. Adapa lene se aplica ca solutie sau gel 0,1% pentru tratamentul acneei vulgare. Ochii. buzele* și mucoasele trebuie evitate.



Adapalene

Adapalenul este un derivat al acidului naftoic, diferă astfel semnificativ de retinoizii endogeni. Aceasta are ca rezultat o capacitate indiferentă de a lega numeroasele proteine care leagă acidul retinoic. Se leagă cu RAR, dar nu cu RXR sau CRABP. [63]

Bexaroten. Bexarotenul (Targretin) este o pulbere albă până la aproape albă care este insolubilă în apă și ușor solubilă în etanol și ulei vegetal. Este disponibil în capsule moi de 75 de nig. Bexarotenul are aprobarea FDA pentru utilizare în tratamentul limfomului cutanat cu celule T (CTCL) refractar la cel puțin o terapie sistemică anterioară. Doza inițială recomandată este de 300 mg/m2 [pe] zi, cu o masă. În funcție de toxicitate, doza poate fi ajustată până la 400 mg/m [2] sau în scădere cu 100 mg/m [2] sau



poate fi suspendată temporar.

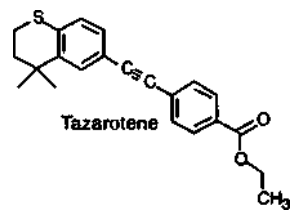
Bexarotenul se leagă selectiv cu receptorii retinoizi X. [6] * Activarea căii RXR duce la apoptoză și la alte activități celulare mediate de proteinele rezultate din expresia genelor. Mecanismul exact în tratamentul limfomului cu celule T cutanate nu este cunoscut.

CHj

Bexarotene

Absorbția bexarotenului este îmbunătățită de mesele grase, de aceea se recomandă ca acesta să fie luat împreună cu masa. Este oxidat de izoenzima P-450 3A4 (CYP 3A4). dar interacțiunile sale cu inhibitorii sau inductorii CYP 3A4 nu au fost studiate. Deoarece acest medicament este administrat pe cale orală, nu trebuie administrat femeilor însărcinate sau celor care se așteaptă să rămână gravide.

Tazarotene. Tazarotenc (Tazorac) este indicat pentru tratamentul psoriazisului stabil în plăci. Se aplică local sub formă de cremă emolientă 0,05% sau 0,1%. A fost folosit pe până la 20% din piele. Ca și în cazul altor retinoizi topici, trebuie avut grijă pentru a proteja ochiul. gura și membranele mucoase. iar pansamentele ocluzive trebuie evitate.



Tazarotene

Tazarotenul este un promedicament acetilenic. La aplicare, se transformă rapid în forma activă, acid tazarotenic. [65] Deși acidul tazarotenic poate lega toate cele trei RAR, acesta arată selectivitate pentru RAR*i* și RARy. Acesta din urmă este receptorul primar găsit în epidermă. [66] Expresia genelor - normalizează apoi diferențierea keratinocitelor , producând mai puțină inflamație și scăzând hiperproliferarea. [6] ' Acidul tazarotenic este reținut în piele până la 3 luni, iar efectul său terapeutic continuă după încetarea tratamentului. [65]

^-Caroten, USP. ^-Carotenul (Solctcnc) este o pulbere roșie sau roșie de la culoarea maro-violet până la maro violet. Este insolubil în apă și alcool și puțin solubil în uleiuri vegetale. Este un pigment carotenoid care se găsește în mod natural în legumele verzi și galbene.

/3-Carotenul este indicat pentru tratamentul protoporfiriei eritropoetice. Nu ofera protectie totala impotriva soarelui. dar pacientii care raspund la tratamentul acestuia pot ramane la soare la fel ca si indivizii normali. Întreruperea medicamentului duce la revenirea hipersensibilității. ^-Carotenul nu funcționează ca protecție solară la pacienții normali și nu trebuie utilizat ca atare.

Intervalul de dozare este de 30 până la 300 mg/zi într-o singură doză sau divizată, de obicei administrată cu alimente deoarece absorbția acesteia depinde de prezența bilei și a grăsimii absorbabile.

Majoritatea ^-carotenului este transformat în retinol în timpul absorbției, dar fracția care este absorbită este distribuită pe scară largă și se acumulează în piele. Calea metabolică a ^-caro tene este similară cu cea a retinolului. Sunt necesare câteva săptămâni de terapie înainte să se acumuleze suficient în piele pentru a exercita efecte protectoare. carotenodermie. un rezultat al acumulării în piele, este efectul secundar major. O capsulă „bronzant" care conține ^-caroten și cantaxantina. cu toate acestea, folosește acest efect.

VITAMINA A $_2$

Vitamina A? se găsește la vertebratele care trăiesc sau. cel puțin, își încep viața în apă dulce. Vitamina A, prezintă proprietăți chimice, fizice și biologice foarte asemănătoare cu cele ale vitaminei A. Are formula structurală descrisă mai sus (vezi pagina 869). Vitamina A? are o potență biologică de 1,3 milioane USP U/g. care reprezintă aproximativ 40% din activitatea acetatului cristalin de vitamina A.

Vitamina Ds

Recunoașterea în 1919 că rahitismul era rezultatul unei deficiențe nutriționale a condus la izolarea compușilor antirahitic din produsele alimentare. [6] * S-a remarcat în același timp și rolul luminii solare în prevenirea rahitismului. [6] "Tlic termen

Viunnin D a fost aplicat tuturor agenților cu activitate antirahitică. Au fost izolați mai mulți compuși, denumiți $_{DpD2}$. sau $_{D3}$. D| a fost materialul obținut prin iradierea cu drojdie de ergosterol . Ulterior, s-a descoperit că acest material este un amestec 1:1 de ergocalciferol și lumisterol. La purificare și caracterizare ulterioară, ergocalciferolul (calciferol) s-a dovedit că posedă proprietăți antirahitice și a devenit cunoscut sub numele de *vitamina Di.* Colecalciferolul a fost desemnat *vitamina Dj.*

În sens clasic, vitamina Dj. forma produsă la animale, nu este o adevărată „vitamina" deoarece este produsă în piele din 7-dchidrocolesterolul de radiații UV în intervalul 290 până la 300 nm." 7-dehidrocolesterolul este produs din metabolismul colesterolului. Numai atunci când expunerea la - lumina soarelui este inadecvată, vitamina D, devine o vitamină în sensul istoric, deoarece este acum numită hidroxie de către vitamina *D provita}.* ficatul și rinichiul să fie pe deplin activi.

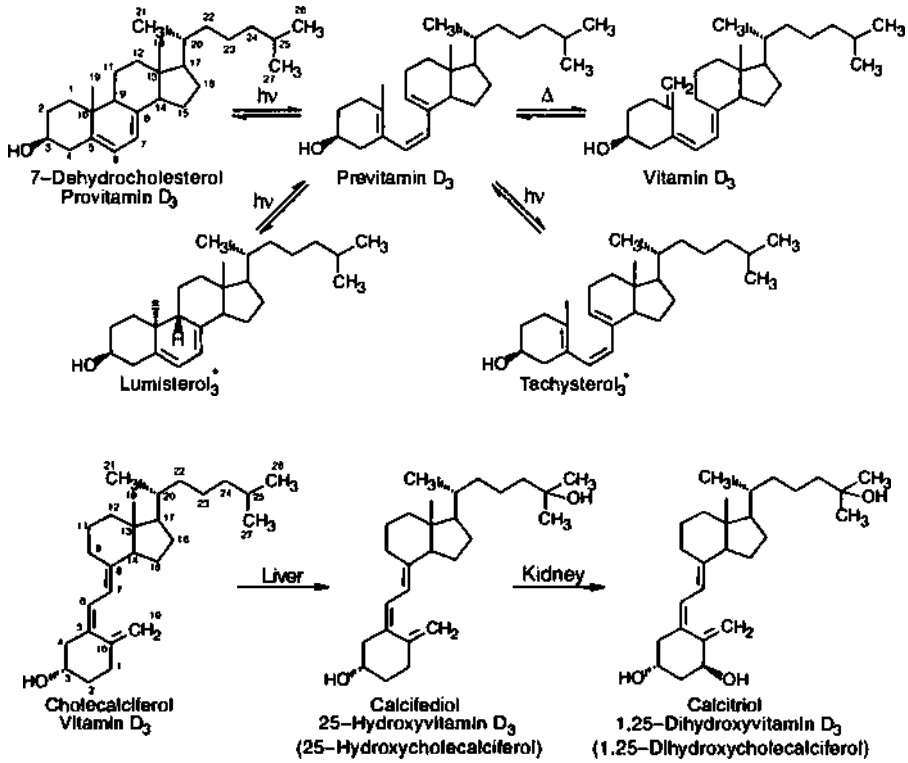
La iradierea UV. 7-dchidrocolesterolul este transformat rapid în previtamina O $_3$. Previtamina D $_3$ suferă o conversie termică lentă în vitamina Dj și în luminilerolj și tahisterolul inactiv biologic. Expunerea în exces crește producția de compuși inactivi. Conversia lentă a pre -vitamina D} în vitamina D $_3$ asigură provizii adecvate atunci când expunerea este scurtă. În plus, lumisterolul și tahisterolul pot fi convertiți înapoi în previtamina Dj și, astfel, pot servi drept rezervor . [70] S-a estimat că o expunere de 10 minute doar a mâinilor și feței neacoperite va produce suficientă vitamina D $_3$. [71]

Mecanismul responsabil pentru mișcarea vitaminei D> de la piele la sânge nu este cunoscut. În sânge, vitamina O $_3$ este legată în primul rând de o proteină cunoscută sub numele de proteina de legare a vitaminei D (VDBP). Această proteină elimină selectiv vitamina D $_3$ din piele deoarece are afinitate scăzută pentru 7-dehidrocolesterol. previtamina Dj. lumisterol. si ta chisterol.

Colecalciferolul (vitamina Dj) nu își îndeplinește funcția în mod direct. Trebuie transformat de ficat și rinichi. Primul pas are loc în ficat de către enzima vitamina D $_3$ 25-hidroxilază. Această enzimă transformă provitamina în 25-hidroxivitamina D $_3$ (25-OHDj). Această enzimă, care necesită atât oxigen molecular, cât și nicotinamidă redusă cu 9 dinuclcotid fosfat (NADPH), pare a fi o monooxigenază citocrom P-450 și se găsește în reticulul endoplasmatic și mitocondrii. [7] * Viteza acestei hidroxilări se corelează cu concentrația substratului. [70] 25-OHD-* astfel format este principala formă circulantă a vitaminei legate de VDBP. Nivelurile circulante de 25-OHD} sunt proporționale cu aportul de vitamina D. Astfel, nivelurile plasmatice de 25-OHD} sunt utilizate pentru a indica starea vitaminei D. [73]

Celulele epiteliale ale tubilor contorți proximali transformă 25-OHD} în la.25-OHDj de către enzima 25-OHD 1 «-hidroxilaza. Activitatea acestei - enzime mitocondriale citocrom P-450 este controlată de l «.25-OHD} și hormonul paratiroidian, precum și de concentrații mari de calciu și fosfat. [70]

Catabolizarea vitaminei D este inițiată de enzima vita min D 24-hidroxilaza, a cărei expresie este stimulată de l «.25-OHD} însuși. 24-Hidroxilarea este urmată de oxidarea la cetonă. Hidroxilarea ulterioară la C-23 duce la scindarea lanțului lateral, rezultând acid calcitronic produs biologic inactiv. [73] - [74]



Nevoia de calciu stimulează secreția de hormoni paratiroidieni. Hormonul paratiroidian, la rândul său, suprimă 24-hidroxilaza și stimulează sistemul la-hidroxilazei. Când disponibilitatea fosfatului este sub normal, la-hidroxilaza este stimulată și 24-hidroxilascul este suprimat .

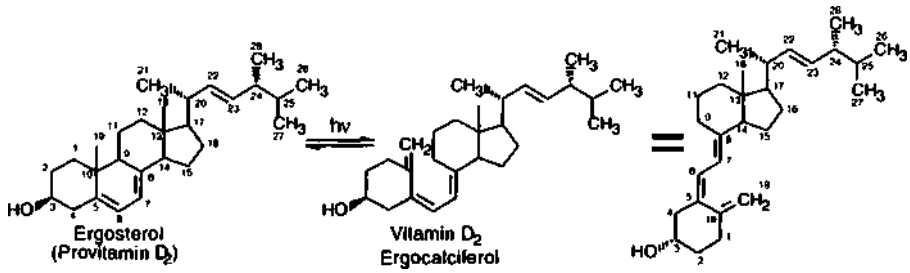
Ca și în cazul vitaminei A, catargul efectelor vitaminei D implică un receptor nuclear. Receptorul de vitamina D este un membru al superfamiliei de receptori ai hormonilor steroizi/tiroidieni. Când 1 a,25-OHDj se leagă de receptorul iLs, complexul formează un heterodimer cu un RXR neocupat. Acest heterodimer se leagă ulterior de regiunile reglatoare ale genelor specifice din țesutul țintă. Aceste regiuni sunt numite *elemente de răspuns la vitamina D* (VDRE). Legarea la VDRE poate crește sau reduce expresia genelor. [70] Proteinele astfel realizate îndeplinesc funcțiile vitaminei D.

Rolul fiziologic al vitaminei D este de a menține homeostazia calciului. De asemenea, este afectat metabolismul fosfatului. Vita min D își îndeplinește rolul prin îmbunătățirea absorbției calciului și fosfatului din intestinul subțire, promovând mobilizarea acestora din oase și scăzând excreția lor de către rinichi. De asemenea, sunt implicați hormonul paratiroidian și calcitonina.

la,25-OHD $_3$ favorizează absorbția Ca $^{2+}$ intestinală și crește reabsorbția Ca $^{2+}$ renală în tubii distali și mobilizarea Ca $^{2+}$ din os. Mecanismul de acțiune care favorizează transportul Ca $^{2+}$ în intestin implică formarea a unei proteine care leagă calciul. la,25-OHD $_3$ promovează disponibilitatea acestei proteine. Un ATPasc dependent de calciu. Na' și proteina care leagă calciul sunt necesare pentru transportul intestinal de Ca $^{2+}$. la.25-OHDi promovează, de asemenea, absorbția intestinală a fosfatului, mobilizarea Ca ^{21} și a fosfatului din os și reabsorbția renală a Ca $^{2+}$ și fosfat. I «.25- OHDi induce sinteza unui cotransport Na-Pi. [75]

Deficitul de vitamina D duce la rahitism la sugari și copii, ca urmare a calcificării inadecvate a oaselor. La adulți, osteomalacia apare cel mai adesea în timpul sarcinii și alăptării. Rahitismul este rar în Statele Unite din cauza fortificării alimentelor. Deficiențele la vârstnici, însă, rezultă din subexpunerea la lumina soarelui.

Hipervitaminoza D se pare că nu poate apărea din expunerea excesivă la lumina soarelui [76], dar apare numai după ingerarea unor cantități mari de vitamina D sintetică timp de luni. [77] Mecanismul poate implica formarea unor cantități excesive de metabolitul vitaminei D 25-OHD. Toxicitatea implică - divergențe ale metabolismului calciului, ducând la hipercalcemie și calcificarea metastatică a țesuturilor moi. Cele mai multe probleme rezultă din hipercalcemie, care provoacă de obicei slăbiciune musculară, anorexie, greață, vărsături și depresie a sistemului nervos central (care poate duce la comă și deces). In plus, depunerea de saruri de calciu in rinichi (nefrocalcinoza) si tubuli (nefrolitiaza!



poate duce la leziuni renale potențial ireversibile. Semnele precoce sunt poliuria și nicturia datorate leziunii mecanismului de concentrare renală.

Ergosterolul (precursorul lui Da) apare în mod natural în ciuperci și drojdie. Ouăle și untul conțin vitamina D_2 (ergocalciferol) sau Dj (colecalciferol). Laptele și pâinea sunt îmbogățite cu vitamina $D_{:}$. Colecalciferolul se găsește în uleiurile de ficat Tish.

Ergocalciferolul (vitamina D_2) este produs în plante din ergosterol prin iradiere UV. Vitamina D_2 este forma cea mai des folosită în produsele comerciale și pentru fortificarea alimentelor. Deși diferită ca structură, activitatea sa biologică este comparabilă cu cea a vitaminei D și trebuie să fie bioactivată într-un mod similar.

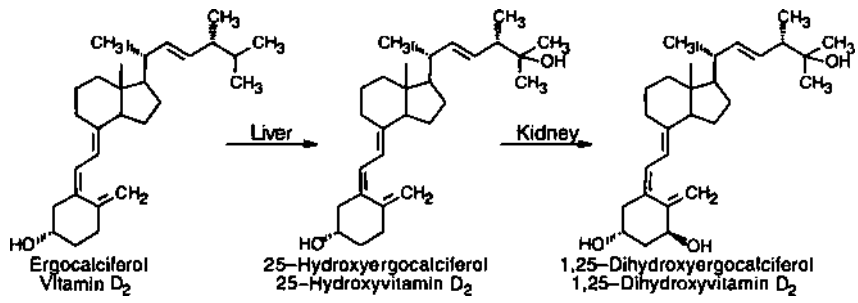
Absorbția gastrointestinală a vitaminei D necesită bilă. Vitamina D_t poate fi absorbită mai bine decât vitamina D_2. Vitamina D intră în circulație prin chilomi cron limfatici. În sânge, acestea sunt asociate cu proteina de legare a vitaminei D (VDBP). Compușii 25-hidroxilatcd sunt principalii metaboliți circulanți și pot fi stocați în grăsimi și mușchi pentru perioade prelungite. Metabolitele 24-hidroxi sunt excretate în principal în bilă. Deoarece metaboliții vitaminei D sunt foarte lipofili, legarea proteinelor ajută la transportul lor în plasmă. Legarea de proteine prelungește, de asemenea, timpii de înjumătățire circulator făcându-le mai puțin susceptibile la -metabolismul patic și la excreția biliară. [78] Albumina și proteinele lipo leagă, de asemenea, vitamina D, dar au o afinitate mai mică decât VDBP.

Vitamina D este importantă în terapia hipoparatiroidismului și a deficitului de vitamina D. Ergocalciferolul, colecalciferolul și dihidrotachisterolul sunt recunoscute de către
LISP-ul. Deși dihidrotachisterolul are activitate antirahitică relativ slabă, este eficient și acționează mai rapid în creșterea concentrațiilor serice de Ca^{2+} în deficiența paratiroidiană. Dihidrotachisterolul are o durată de acțiune mai scurtă; prin urmare, are mai puțin potențial de toxicitate din hipercalcemie.

Receptorii de vitamina D au fost identificați în țesuturi care nu sunt în mod normal asociate cu homeostazia minerală osoasa. Pe lângă intestine, rinichi și osteoblaste, receptorii de vitamina D au fost localizați în glanda paratiroidă, celulele insulelor pancreatice, epiteliul mamar și keratinocitele pielii. Acest lucru a dus la multe utilizări investigaționale pentru vitamina D. inclusiv suprimarea hormonului paratiroidian și tratamentul cancerelor de colon și de sân și psoriazisului. [7] „Aceste tratamente de investigație necesită doze mari de vitamina D. iar hipercalcemia și hiperealciuria rezultate limitează utilizarea metaboliților naturali ai vitaminei D. Analogii vitaminei D cu tendință scăzută de a provoca hipercalcemie și hipercalciurie sunt în curs de dezvoltare și investigați. Acești analogi au afinitate scăzută pentru VDBP, dar păstrează afinitate mare pentru utilizarea receptorilor de vitamina D numai în analogii de vitamina D aprobati [în70] · tratamentul psoriazisului cu calcipotrienă.

PRODUSE

Ergocalciferol, USP. Un LISP sau III de ergocalciferol, (3^.5Z7£,22£)-9,10-sccoergosta-5.7, KX 19),22-tetraen-3-ol, vitamina D_2, calciferol, ergosterol activat, este 0,025 *fig* de vitamina D> Astfel. I *fig* este egal cu 40 de unități DSP. Deoarece ergocalciferolul este cel mai puțin costisitor dintre analogii de vitamina D. este de preferat, cu excepția cazului în care pacientul nu o poate activa.



Ergocalciferolul are un timp de înjumătățire de 24 de ore (19 până la 48 de ore) și o durată de acțiune de până la 6 luni. După administrarea orală sau intramusculară, debutul acțiunii (cemie hipercală) este de 10 până la 24 de ore, cu efecte maxime observate la 4 săptămâni după administrarea zilnică.

După iradiere, steroidul suferă fisiunea inelului B; prin urmare, este cunoscut ca un secosteroid. Acest lucru este indicat în nume prin porțiunea „9,10-seco". Porțiunea „ergosta" indică prezența a 28 de atomi în scheletul de carbon.

Istoricul și prepararea acestei vitamine sunt descrise mai sus. Vitamina D_2 este un compus cristalin alb, inodor, care este solubil în grăsimi și în solvenții organici obișnuiți, inclusiv alcoolul. Este insolubil în apă. Vitamina D_2 este oxidată lent în uleiuri de oxigenul din aer. probabil prin peroxizii de grăsime care se formează. Vitamina A este mult mai puțin stabilă în aceleași condiții.

Colecalciferol, USP. Colecalciferol. *(3p.5Z.1E)-* 9.IO-secocholesta-5.7.IO(l9)-trien-3-ol. vitamina D}_ 7-dehidrocolesterol activat. apare sub formă de cristale albe, inodore, care sunt solubile în uleiuri grase, alcool și mulți solvenți organici. Este insolubil în apă. Vitamina Dj apare și în uleiurile de ficat de ton și halibut. Are aceeași activitate ca și vitamina D; la șobolani, dar este mai eficient la pui; ambele vitamine au însă activitate egală la om. Vitamina D_3 prezintă o stabilitate comparabilă cu cea a vitaminei D_2.

Epimerizarea hidroxilului la C-3 în vitamina D; sau Dj sau conversia hidroxilului la C-3 într-o grupare cetonă diminuează foarte mult activitatea, dar nu o distruge complet. Eteri și esterii care nu pot fi scindați în organism nu au activitate de vitamina D. Inversarea hidrogenului la C-9 în ergosterol și alți 7-dehidrosteroli împiedică cursul normal al iradierii.

Dihidrotachisterol, USP. Tachisterolul (reprezentat mai jos) este un produs secundar al iradierii cu ergosterol. Reducerea tahisterolului a dus la dihidrotachisterol. *(3p.5E.1E.10a.22E)-* 9.10-ergosta-5.7.22-trien-3oi. dihidrotachisterol $_2$. dichisto- erol. DHT.

Dihidrotachisterolul apare sub formă de cristale incolore sau albe sau sub formă de pulbere albă, cristalină, inodoră. Este solubil în alcool, liber solubil în cloroform, puțin solubil în uleiuri vegetale și practic insolubil în apă.

Dihidrotachisterolul are o ușoară activitate antirahitică. Crește - concentrația de calciu din sânge, efect pentru care tahisterolul este activ doar cu o zecime. În doze mari, dihidrotachisterolul este mai eficient decât ceilalți analogi în mobilizarea calciului. Astfel, este folosit în hipoparatiroidism .

După administrarea orală, debutul acțiunii se observă în câteva ore. Acest debut rapid de acțiune este un avantaj al acestui medicament. Activitatea maximă este observată în 2 săptămâni după administrarea zilnică . Durata sa de acțiune este de 2 săptămâni.

Dihidrotachisterolul este activat de enzimele hepatice la metabolitul său 25-hidroxilat. Nu necesită activare renală . deoarece hidroxi-ul de pe inelul A ocupă aceeași poziție cu cea a l-hidroxilului în formele activate ale vitaminei Ds. 25-Hydroxydihydrotachysterol are activitate antirahitică slabă, dar este un agent de mobilizare a oaselor mai important și este mai eficient decât dihidrotachisterol}. De asemenea, este mai eficient în creșterea transportului intestinal de calciu și a mobilizării osoase la șobolanii tiroparatiroidectomizați. Activitatea sa sugerează că poate fi medicamentul de elecție în tratarea hipoparatiroidismului și a bolilor osoase similare. [7, 1]

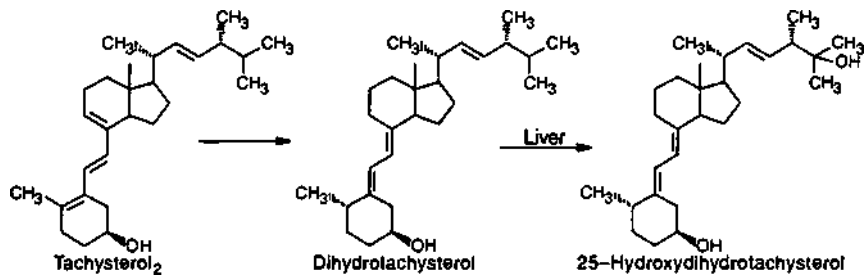
Calcifediol, USP. Calcifcdiol. (30.5Z.7E)-9.IO-seco- cholesta-5.7.10(19)-trien-3.25-diol. 25-hidroxicolecalci- erol. 25-hidroxivitamina D_1 apare sub formă de pulbere albă. Este practic insolubil în apă și sensibil la lumină și căldură. Timpul de înjumătățire al calcifediolului este de 16 zile (10 până la 22 de zile). Debutul său de acțiune are loc în decurs de 2 până la 6 ore, iar durata de acțiune este de 15 până la 20 de zile.

Calcifediolul este indicat pacienților care primesc dializă renală pe termen lung.

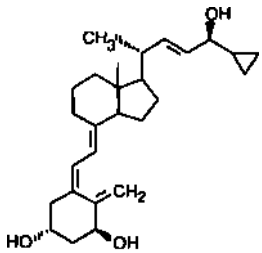
Calcitriol. Calcitriol. (I *a.3p.5Z.1Ey).* l O-secochotestu- 5.7.10(!9)-trien-1,3.25-triol. 1,25-dihidroxicolecalciferol. 1,25-dihidroxivitamina Di apare sub formă de cristale incolore care sunt insolubile în apă. Deoarece calcitriolul nu necesită activare, se observă o absorbție crescută a calciului în decurs de 2 ore de la administrare. Timpul de înjumătățire este de 3 până la 8 ore, iar durata de acțiune este de la 1 până la 2 zile.

Calcitriol este cea mai activă formă de vitamina D}. Este indicat la pacienții care primesc dializă renală pe termen lung sau care nu pot metaboliza corect ergocalciferolul.

Calcipotriene. Calcipotriene. *(Ia,3p.5Z.1E.22E,24S*\- 24-cyclopropy 1-9.10-secochola-5.7.1 ()(19).22-tetraen-1,3. 24-triol. calcipotriol (Dovonex). este un analog de sinteză al vitaminei Di are indicat în tratamentul psoriei o placă topică aplicarea moderată. receptorul de vitamina D ca calcitriol, dar efectul său asupra metabolismului calciului este de 100 până la 200 de ori mai mic.

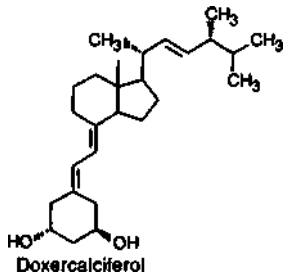


leu. Reduce numărul de celule și conținutul total de ADN." Efectele anti proliferative sunt cauzate de o reducere a nivelurilor de ARNm ale unei oncogene celulare asociate cu proliferarea. *c-myc.* Mecanismul care are ca rezultat modificări de diferențiere nu este complet cunoscut, dar implică mesagerii secundari inozitol trifosfat (IPJ și diacilglicerol (DAG) [70].



Calcipotriene

Doxercalciferol. Duxercalcifcrol, *(la,3fl,5Z.7E,22E)-9.* IO-sccoergosta-5.7.1(X 19),22-tetraen-1,3-diol. 1 a-hidroxi-ergocalciferol. I a-hidroxi vitamina Dj (Hectorol). este un compus cristalin incolor, solubil în uleiuri și solvenți organici, dar relativ insolubil în apă. Doxercalciferolul este indicat pentru reducerea nivelului crescut de paratiroidian intact (iPTH) în tratamentul hiperparatiroidismului secundar la pacienții care fac dializă renală cronică.



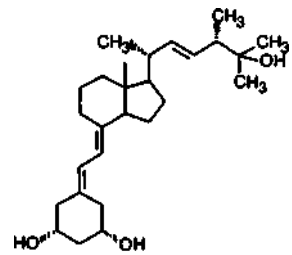
Doxercalciferol

În urma absorbției gastrointestinale după administrare orală . doxercalciferolul este activat în ficat la I<r,25(OH)2D2. Activarea nu necesită implicarea rinichiului. Fiind un promedicament, doxercalciferolul nu stimulează absorbția calciului alimentar și a fosforului ." [1] Timpul de înjumătățire mediu la voluntari sănătoși este de aproximativ 32 până la 37 de ore, ceea ce este similar cu timpul [de] înjumătățire plasmatică la pacienții cu boală renală în stadiu terminal

Doza trebuie individualizată pentru fiecare pacient. Scopul este de a reduce iPTH din sânge în intervalul 150 până la 300 pg/mL. Doza inițială recomandată este de 10 *fig* de 3 ori pe săptămână, administrată prin dializă. Dacă nivelurile iPTH nu sunt scăzute cu 50% și nu ating intervalul indicat, doza poate fi crescută cu 2,5/zg la fiecare 8 săptămâni. Doza maximă recomandată este de 60/zg/weck.

Paricalcitol. Paricalcitol, (I *a3p.5Z.7E.22E)-* 19-nor- 9, IO-sccoergosta-5,7,22-trien-1,3,25-triol (Zempiar). este o pulbere albă. Paricalcitolul este indicat pentru prevenirea și tratamentul hiperparatiroidismului secundar la pacienți

supus unei dialize renale cronice. Are o incidență mai scăzută a hipercalcemiei și hiperfusfatemiei decât calcitriolul. [8]'



Pericalcitol

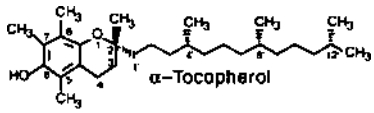
Paricalcitolul este un analog de calcitriol destinat utilizării intravenoase. Doza inițială recomandată este de 0,04 până la 0,1 *fig!* kg sub formă de doză în bolus în timpul dializei. Doza poate fi administrată nu mai des decât o dată la două zile. Scopul terapiei este de a scădea nivelul iPTH la cel mult 1,5 până la 3 ori limita superioară normală nonuremică. Doza poate fi crescută cu 2 până la 4 *smochine* la intervale de 2 până la 4 săptămâni.

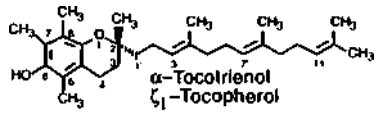
Vitamina E

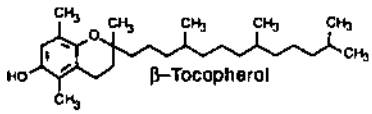
De la începutul anilor 1920. se știe că șobolanii hrăniți numai cu lapte de vacă nu pot produce urmași. Principiul din germeni de grâu care poate remedia această deficiență atât la șobolani masculi, cât și la femele a fost numit *vitamina E.* Când compusul cunoscut sub numele de vitamina E a fost izolat în 1936. a fost numit *tocoferol.* De atunci, din surse naturale au fost descoperite alți alți compuși strâns înrudiți , iar această familie de produse naturale a luat numele generic *de tocoph erols.*

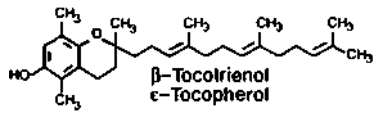
Tocoferolii sunt deosebit de abundenți în germeni de grâu, germeni de orez, germeni de porumb, alți germeni de semințe, salată verde, soia și ulei de semințe de bumbac. Toate plantele verzi conțin niște tocoferoli și există dovezi că unele legume cu frunze verzi și măceșe conțin mai mult decât germeni de grâu. Este probabil sintetizat de frunze și translocat în semințe. Toți cei patru tocoferoli au fost găsiți în uleiul din germeni de grâu; S-au găsit *a-, fl- și y-tocoferoli în uleiul de semințe de bumbac.* Uleiul de porumb conține predominant ^-tocoferol și, astfel, furnizează o sursă convenabilă pentru izolarea acestui membru dificil de preparat al tocoferolilor. <5-Tocoferolul este 30% din amestecul de tocoferoli ai uleiului de soia.

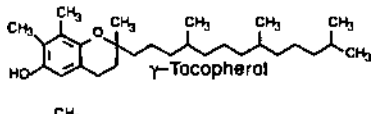
Au fost izolați mai mulți tocoferoli. Unele au catenă laterală 4',8'.l2'-trimctiltridcil-saturată; altele au nesaturare în lanțul lateral. S-a sugerat ca acești tocoli polinesaturați să fie numiți „tocotrienoli". Cel mai cunoscut este a-tocoferolul (vitamina E), care are cea mai mare activitate biologică. Structura de bază, reprezentată mai jos, arată că tocoferolii sunt derivați de tocol mctyl-substitutcd: a-tocofcrol este 5,7,8-trimetiltocol; ^-tocoferolul este 5,8-dimctiltocol; y-conipusul este 7,8-dimctiltocol; iar <5-tocoferol este 8-metiltocol. Tocotrienolii au substituenți similari. *A-(* -l-)-tocoferol natural are configurația *2R,4'R,S'R.* Tocotrienolii naturali au o configurație *2R.3'E,7'E* . Tocoferolii sunt produse naturale diterpenoide biosintetizate dintr-o combinație de patru unități izoprenoide; pirofosfatul de gcranilgeranil este intermediarul cheie care duce la acești compuși. [84]

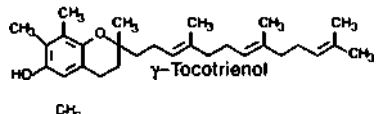


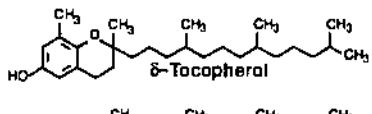


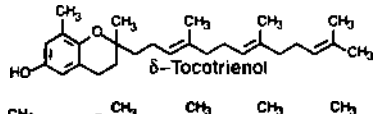


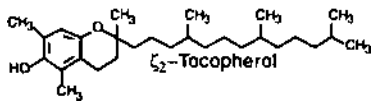


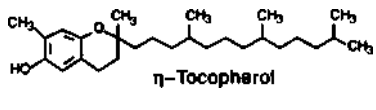












Tocoferolii și acetații lor sunt de culoare galben deschis, viscos. uleiuri inodore care au un gust insipid. Sunt insolubili în apă și solubili în alcool, solvenți organici și uleiuri fixe. Esterii succinat acid sunt pulberi albe insolubile în apă și solubile în etanol și uleiuri vegetale. Coferolii sunt stabili în aer pentru perioade rezonabile, dar sunt oxidați lent de aer. Ele sunt oxidate ușor de săruri ferice, agenți de oxidare ușoară și aer în prezența alcaline. Sunt inactivate rapid prin expunerea la lumina UV; nu toate probele se comportă la fel în această privință, deoarece urmele de impurități afectează aparent foarte mult viteza de oxidare . Tocoferolii au proprietăți antioxidante pentru uleiurile fixe în următoarea ordine descrescătoare a eficacității: 6, y. fl. si a. [1] *" În procesul de acționare ca antioxidanți, tocoferile sunt distruse de acumularea de peroxizi de grăsime pe care îi descompun. Ele sunt adăugate la uleiul mineral ușor NF și la uleiul mineral USP datorită proprietății lor antioxidante. În coferoli pot fi transformați în acetați și benzoați, care sunt uleiuri la fel de active ca și compușii de bază, dar mai stabile la oxidare.

(+)-a-tocoferolul este de aproximativ 1,36 ori mai eficient decât (±)-o-tocofcrolul în biotestele antistcrility la șobolan. ^-Tocoferolul este aproximativ jumătate mai activ decât a-tocoferolul, iar y- și ^-tocoferolul - sunt de numai 1/100 de ori mai activi decât a-tocoferolul. Esterii tocoferolului (de exemplu, acetat, propionat și butirat) sunt mai activi decât compusul de bază. [86] Acest lucru este valabil și pentru esterul acidului fosforic al (±)-S-tocofcrol atunci când este administrat parenteral. [87] Eterii tocoferilor sunt inactivi. Oxidarea tocoferolilor la chinone corespunzătoare conduce, de asemenea, la compuși inactivi. Înlocuirea grupărilor metil cu grupări etil scade activitatea. Introducerea unei duble legături în poziția 3.4 a a-tocoferolului reduce activitatea acestuia cu aproximativ două treimi. Reducerea dimensiunii catenei laterale lungi de alchil sau introducerea de legături duble în această catenă laterală reduce semnificativ activitatea. Activitatea vitaminei E în prezent este exprimată în termeni

a echivalenților de a-(+)-tocoferol pe baza unităților și masei anterioare USP enumerate în Tabelul 26-6. O fostă unitate USP este egală cu o fostă UI. Vitamina E. USP. poate consta din < +)- sau (±)-a-tocofcroli sau acetații sau succinații acestora. 96,0 până la 102,0% pur.

(-)-a-Tocoferolul este absorbit din intestin mai rapid!) decât forma (+)-; absorbția amestecului de (+)• și (-)-a-tocoferol. totuși, a fost considerabil mai mare (aproximativ 55%) decât cea așteptată din datele obținute după administrarea compușilor individuali. Pe măsură ce dozele cresc, fracția absorbită scade. Nu au fost observate diferențe marcante în distribuția în diferite țesuturi și degradarea metabolică a (+)- și (-)-a-tocoferoli. [88] Ficatul este

TABELUL 26-6 Potențele relative ale diferitelor forme comerciale de vitamina E

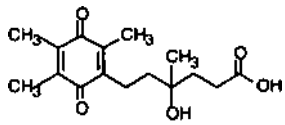
Forma de vitamina E	Potenta
Potența (în fostele unități USP) de 1 mg (±)-a-Tocophcrol	1.1
(±)>a-acetat de tocofcrol	1.0
(± succinat de acid ha-tocophcrol	0,89
(+)-a-Tocophcrol	1.49
<+)-af-Tocophcrol acetat	Un
succinat de acid (+)-a-tocophcrol	1.21
Potența (în termeni de (+)> echivalenți de tocoferol) a 1 mg (+)-a-Tocophcrol acetat	0,91
i + succinat de acid H-Tocophcivl	0,81
(±)-o-Tocophcrol	0,74
(± ha-Tocophcn)! acetat	0,67
(t)-««Tocophcn)l succinat acid	0,60

un important loc de depozitare. Cea mai mare parte a absorbției gastrointestinale a vitaminei E are loc prin mucoasa și sistemul limfatic. Bila îndeplinește o funcție importantă în promovarea absorbției tocoferolului. Derivații de ester sunt hidrolizați de enzimele pancreatice înainte de absorbție. Deși nu este necesară hidroliza esterului, aceasta îmbunătățește absorbția. Preparatele cu vitamina E sunt absorbite mai bine din soluțiile apoase decât din soluțiile uleioase. «-Tocoferolul și y-tocoferolul se absorb din intestine și se distribuie la fel de bine în ficat. y-tocoferolul este secretat în primul rând în bilă, totuși, în timp ce a-tocoferolul intră în circulație, unde se găsește în niveluri mult mai mari decât y-tocoferolul. chiar dacă acesta din urmă predomină în alimentație. Această diferență este atribuită unei proteine de legare citosolică hepatică care este selectivă pentru a-tocoferol.

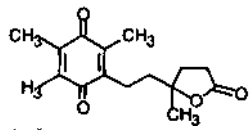
Tocoferolii din limfă sunt asociați cu chilomi cronii și lipoproteinele cu

densitate foarte scăzută (VLDL). Tocoferolii circulanți sunt, de asemenea, asociați în principal cu lipoproteinele de joasă densitate (LDL). Tocoferolii sunt legați ușor și reversibil de majoritatea țesuturilor, inclusiv de țesutul adipos, iar vitamina este astfel stocată. Vitamina este concentrată în structurile membranelor, cum ar fi mitocondriile, reticulul endoplasmatic și membranele nucleare și plasmatice.

Vitamina E este metabolizată în principal în acid tocoferonic și y-lactonă. urmată de conjugarea glucuronidelor. Gruparea metil terminală este oxidată la un acid carboxilic și scurtată prin ^-oxidare pentru a produce acid tocoferonic. Inelul croman este hidrolizat la o chinonă, care ulterior este redusă la o hidrochinonă. Atacul nucleofil al unui hidroxil asupra lanțului lateral carbonil produce tocoferonolactonă. Acești metaboliți sunt excretați în bilă. Vita min E poate suferi o anumită circulație enterohepatică.



Tocopheronic acid



Tocoferonolactonă

De zeci de ani, a existat un interes semnificativ în investigarea funcțiilor biochimice ale vitaminei E. dar este încă dificil de explicat multe dintre tulburările biochimice cauzate de deficiența vitaminei E la animale. Se pare că există un acord general că una dintre funcțiile metabolice primare ale vitaminei este prevenirea oxidării lipidelor, în special a acizilor grași nesaturați. Această funcție antioxidantă nu explică totuși toate anomaliile biochimice cauzate de deficiența de vitamina E. Mai mult, vitamina E nu este singurul antioxidant in vivo. Două sisteme enzimatice, glutation reductază și o-fenilendiamină peroxidaza, funcționează, de asemenea, în această capacitate. [1] ”

S-a postulat că vitamina E are un rol în reglarea sintezei proteinelor. Au fost investigate și alte acțiuni ale acestei vitamine, de exemplu efectele asupra mușchilor

creatinkinaza si xantinoxidaza hepatica. Deficitul de vitamina E duce la o creștere a cifrei de afaceri a creatinkinazei. Animalele cu deficit de vitamina E prezintă, de asemenea, o activitate crescută a xantinoxidazei hepatice, care se datorează sintezei de novo crescute. [119]

Deși a fost dificil să se stabilească corelații clinice ale deficienței de vitamina E la om. Bieri și Farrell'19 [au] rezumat câteva generalizări și concluzii utile . Acești lucrători au remarcat că sugarul, în special copilul prematur, este susceptibil la deficiența de tocoferol din cauza transferului ineficient al vitaminei de la placentă la făt și că creșterea la sugari necesită o disponibilitate mai mare a vitaminei. La adulți, depozitele de tocoferol oferă o disponibilitate adecvată, care nu este ușor epuizată, dar sindroamele de malabsorbție intestinală, atunci când sunt persistente, pot duce la epuizarea depozitelor de stocare. Copiii cu fibroză chistică suferă de deficit sever de vitamina E cauzat de malabsorbție. Tropica! sprue, boala celiacă, rezecțiile gastrointestinale, ciroza hepatică, obstrucția hilară și ingestia excesivă de ulei mineral pot provoca, de asemenea, malabsorbție pe termen lung.

Indicațiile terapeutice ale vitaminei E includ condițiile clinice - caracterizate prin niveluri scăzute de tocoferol scrum și fragilitatea crescută a globulelor roșii la peroxid de hidrogen sau condiții care necesită cantități suplimentare. Acestea din urmă pot fi exemplificate de persoanele care consumă cantități excesive de acizi grași polinesaturați (mai mult de 20 g/zi peste dieta normală). [911]

S-a susținut că vitamina E ar putea avea un beneficiu terapeutic în boala cardiacă ischemică, dar dovezile împotriva acestei afirmații continuă să se acumuleze. De asemenea, sa sugerat ca megadozele de tocoferol să fie utilizate în tratamentul bolilor vasculare periferice cu claudicație intermitentă. Deși unele studii susțin această propunere, experții din Held afirmă că sunt necesare studii clinice suplimentare pentru a face o recomandare definitivă. Cu toate acestea, continuă să fie popular și controversat să se ia în considerare efectele benefice ale vitaminei E și ale altor vitamine din suplimentele alimentare mari (mega), iar investigațiile privind terapia cu megavitamine E pentru bolile cardiovasculare continuă să apară în literatură . [19]

Eminentul biochimist de vitamine RJ Williams a subliniat că

> Peroxidarea (l]ipidelor, formarea de peroxizi nocivi, din interacțiunea dintre oxigen și grăsimile foarte nesaturate (polinesaturate) trebuie controlată în organism. Atât oxigenul, cât și lipidele polinesaturate sunt esențiale pentru existența noastră, dar dacă protecția împotriva peroxidării este inadecvată, se consideră că prejudiciul grav la diferitele proteine corp poate fi prevenirea peroxidării. producerea de radicali liberi care este asociata atat cu aceasta cat si cu radiatia [9 ' -93]

Williams a mai remarcat că, deși mecanismele exacte de acțiune a acestor antioxidanți nu sunt încă cunoscute.

> (p) furnizarea din belșug de vitamina E și acid ascorbic (ambele antioxidanți inofensivi) este indicată ca un posibil mijloc de prevenire a îmbătrânirii premature, mai ales dacă dieta cuiva este bogată în acizi polinesaturați.

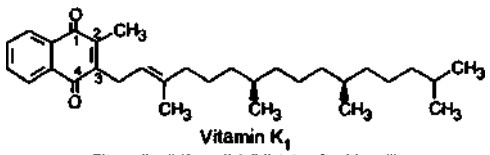
Având în vedere implicația de mai sus a peroxidării inutile a lipidelor nesaturate, este interesant că ateroscleroza pare să se datoreze unui deficit de prostaciclină.

care este cauzată de inhibarea prostaciclinei sintetazei de către peroxizii lipidici sau de radicalii liberi care sunt susceptibili de a fi generați în timpul hiperlipidemiei. Deși nicio dovadă directă în dicates că în ateroscleroza experimentală sau umană. peroxidarea lipidică este cel mai timpuriu semn al stării de boală, peroxizii lipidici au fost găsiți în arterele de la pacienții cu ateroscleroză și în plăcile ateromatice ceroidiene și, în același timp, aproape deloc prostaciclină este generată în plăcile ateromatice umane .* [4]

Vitamina E folosită în doze mari, până la 3.200 mg/zi. are un istoric dovedit de siguranță. [2] O varietate de rapoarte, multe rapoarte de caz unic sau studii necontrolate, au sugerat efecte adverse, cum ar fi interferența cu coagularea, slăbiciune, scăderea nivelului de hormoni tiroidieni și tulburări gastro-intestinale. Importanța acestora este necunoscută. Singurele efecte adverse notabile au apărut la copiii prematuri cărora li sa administrat doze mari din această vitamină. Au fost observate hepatotoxicități la copiii prematuri cu greutatea la naștere mai mică de 1500 g, cărora li sa administrat vitamina E pe cale intravenoasă, iar incidența enterocolitei necrozante și a sepsisului a crescut în condiții similare după administrarea orală sau intravenoasă.

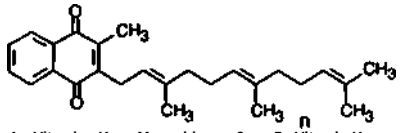
Vitamina Ks

Cercetarea dietei lipidelor de către Henrik Dam, începută în 1929, a dus la descoperirea unui factor antihemoragic care a fost numit *vitamina K* (din cuvântul german *Koagulation).* Împreună cu munca lui Edward A. Doisy, structura vitaminei K a fost determinată în 1931, după cum se arată mai jos. Pentru munca lor, Dam și Doisy au împărțit Premiul Nobel pentru medicină în 1943. Termenul *de vitamina K* a fost aplicat vitaminei izolate din lucernă, iar un principiu similar din făina de pește a fost numit *vitamina K 2. Vitamina K;* se referă la o serie de compuși numiți *menachinone.* Acestea au un lanț lateral mai lung, cu mai multă nesaturare. Acest lanț lateral poate fi compus din 1 până la 13 unități izoprenil. Catargele comune sunt descrise mai jos.



Vitamin K_1

Fitonadionă (2-metil-3-fitil-1,4-naftochinonă)



n = 4 = Vitamina $K_{2(30)}$ Menachinona-6 n = 5 =Vltamln $K_{2(35)}$

Menaqulnona-7

Mulți alți compuși strâns înrudiți posedă activitate de vitamina K (de exemplu, menadiona [2-metil-l,4-naftochinona] este la fel de activă ca și vitamina K pe bază molară). Compușii sintetici menadionă și menadiol sunt denumiți *vitaminele K) și,* respectiv *, K** . Vitamina K este un derivat de naftochinonă care conține unități diterpenoide biosintetizate de geranilpirofosfatul intermediar.* [5]

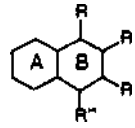
TABELUL 26-7 Conținutul de vitamina K al alimentelor selectate

Food	pg/100 g
Broccoli	200
Varza de Bruxelles	220
Varză. Chineză	175
Varză, roșie	50
Varză, albă	SO
Ceapa verde	60
Kale	750
Leuce	120
Pătrunjel	700
Spanac	350
Napi	300
Nasturel	200

Animalele depind de două surse pentru aportul lor din această vitamină, sinteza alimentară și bacteriană. Tabelul 26-7 enumeră surse excelente de vitamina Kp

K natural, apare ca izomer *trans* și are o configurație *RRE* . Forma sintetică disponibilă comercial este un amestec de izomeri *cis* și *trans* , cu cel mult 20% *cis.* Vitamina K_2 este sintetizată de flora intestinală, în special de bacteriile Gram-pozitive. Nu este disponibil comercial .

Numeroși compuși au fost testați pentru activitatea lor antihem orragică și o activitate biologică semnificativă se manifestă în compuși cu următoarea structură



când

1. Inelul A este aromatic sau hidroaromatic.
2. Inelul A nu este înlocuit.
3. Inelul B este aromatic sau hidroarvinatic.
4. R este OH. CO. SAU. OAc (R în OR este metil sau etil).
5. R' este metil.
6. R" este H. acid sulfonic, dimctilamino. sau o grupare alchil care conține 10 sau mai mulți atomi de carbon. O legătură dublă în /Impunerea acestei grupări alchil sporește potența; dacă legătura dublă este îndepărtată în continuare, nu exercită niciun efect. Grupările izoprenoide sunt mai eficiente decât lanțurile drepte. izomerul este semnificativ mai puțin activ decât izomerul all-tram- sau l8'.19'-mono-cw-.
7. R'" este H, OH. NHj. CO. OR. Ac (R din OR este metil sau etil).

Scăderea activității antihemoragice se obține atunci când

1. Inelul A este înlocuit.
2. R' este o grupare alchil mai mare decât un metil.
3. R" este o grupare hidroxil.
4. R" conține o grupare hidroxil într-o catenă laterală.

Dacă inelul A este benzenoid, introducerea sulfului în locul unui —-CH=CH— în acest inel în 2-metilnaftochinonc permite reținerea unei anumite activități antihemoragice. Acest lucru ar putea indica faptul că în procesul de exercitare a activității vitaminei K. capătul benzenoid al moleculei trebuie să încapă într-un buzunar adaptat cu grijă. Faptul că celălalt capăt nu este atât de strâns înconjurat este arătat de reținerea activității la schimbarea grupării alchil în poziția 2.

Deși o activitate antihemoragică marcată se găsește în mulți compuși naftochinonici, acești compuși pot fi transformați în organism într-un compus de tip vitamina $_{Kr}$. Esterii hidrochinonelor pot fi hidrolizați, iar hidrochinona rezultată poate fi oxidată la chinonă. Metil tctralonele. care sunt foarte active, ar putea fi dehidrogenate la metilnaftoli, care sunt hidroxilați, iar acest din urmă produs transformat în chinonă echivalentă biologic. Compușii cu un inel dihidrobenzenoid (cg. 5,8-dihidrovitamina K$_{(}$) par a fi moderat ușor dehidrogenați , în timp ce tetrahidrurile corespunzătoare sunt rezistente la o astfel de modificare.

Vitaminele K l și arcul K$_{2}$ absorbit printr-un proces activ în intestinul subțire proximal. Bila de compoziție normală este necesară pentru a facilita absorbția. Componenta biliară implicată în principal în absorbția și transportul vitaminei K solubile în grăsimi din tractul digestiv este considerat acid dcoxicolic. Compusul molecular al vitaminei K cu acid deoxicolic a fost eficient pentru administrarea orală la șobolani cu fistulă biliară. Vitamina K este absorbită prin limfă în chilomicroni. Este transportat la ficat, unde este concentrat, dar nu are loc o depozitare semnificativă.

Întreaga cale metabolică a vitaminei K nu a fost elucidată. Metaboliții urinari majori sunt totuși conjugații glucuronid ai acizilor carboxilici derivați din scurtarea lanțului lateral. Concentrațiile mari de fecale se datorează probabil sintezei bacteriene.

Mecanismul acceptat pentru vitamina K este de a funcționa ca un cofactor în sinteza post-translațională a acidului y-carboxil-glutamic (Gia) din reziduurile de acid glutamic. [96] Descoperirea lui Gia în 1974 [97 98] a clarificat mecanismul vitaminei K și a condus la identificarea unor proteine suplimentare dependente de vitamina K. Singura funcție cunoscută a vitaminei K la mamifere este menținerea unor niveluri adecvate de proteine dependente de vitamina K implicate în coagulare. Acestea includ protrombina (factorul II). factor VII (proconvertin), factor IX (autoprotrombină II). factorul X (factor Stuart-Prower) și proteinele CS și Z. Protrombina și factorii VII. IX. și X promovează coagularea, în timp ce proteinele C și S au activitate anticoagulantă. Funcția proteinei Z nu este cunoscută.

Rezultă că orice condiție care nu permite utilizarea completă a agenților antihemoragici sau producerea de recipient prothrom ar duce la creșterea timpului de coagulare sau la tulburări hemoragice. Unele dintre aceste afecțiuni sunt *(a)* absorbția defectuoasă cauzată de mai multe tulburări (cg. icter obstructiv, fistule biliare, polipoză intestinală, colită ulceroasă cronică, fistulă intestinală, obstrucție intestinală și sprue): *(h) ficat* afectat sau boli hepatice primare (cg. hepatită cronică sau atrofită cronică); *(c)* cantități insuficiente de bilă sau bilă anormală în tractul intestinal; și *(d)* cantități insuficiente de vitamina K.

Protrombina si factorii VII. IX. și X participă la cascada de reacții care conduc la formarea cheagurilor de fibrină. Proteină
C își exercită efectul anticoagulant prin inactivarea factorilor activați V„ și VIII.''' Proteina C este activată mai întâi de pro trombină. Această activare necesită un receptor de suprafață celulară, trombomodulină, calciu și proteina S. Proteina C crește, de asemenea, fibrinoliza prin inactivarea inhibitorului major al activatorului de plasminogen tisular. [100] Proteina S funcționează ca un cofactor în inactivarea proteinei C a factorului activat V. și VIII„. Proteina S se găsește în plasmă și se leagă de proteina care leagă C4b, un inhibitor în sistemul complementului . [101] Proteina S este, de asemenea, un cofactor în fibrinoliza proteinei C.

Toate aceste proteine sunt sintetizate în ficat și au o omologie structurală considerabilă. Toate conțin 10 până la 12 reziduuri Gia. [102,103] Activitatea de coagulare este proporțională cu numărul de reziduuri Gia prezente. De exemplu, pro trombina are 10 reziduuri Gia. Pierderea a doar două reziduuri scade activitatea cu 80%. [101]

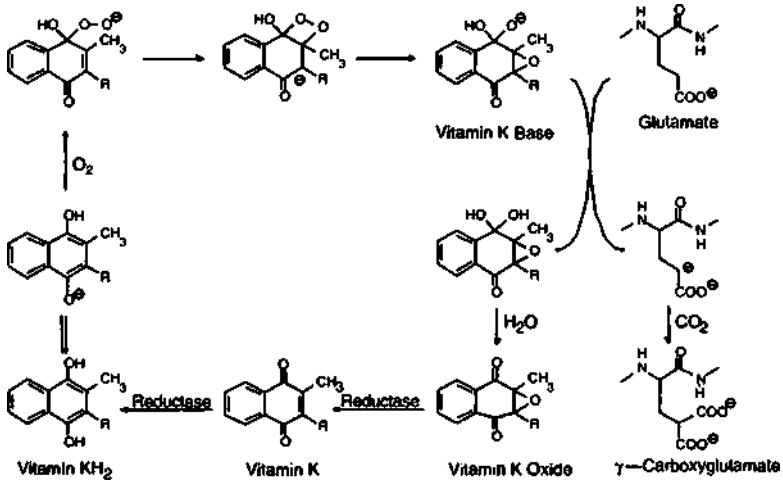
Acest sistem necesită vitamina K redusă (o hidrochinonă. KH$_{2}$). dioxid de carbon și oxigen molecular. Deși documentele de reacție nu necesită ATP. folosește energia din oxidarea KH; pentru a executa carboxilarea acidului glutamic." [74] Carboxilaza trebuie să creeze un carbanion prin extragerea unui proton din glutamatul y-carbon. Aceasta necesită o bază cu un pKa $_{de}$ 26 până la 28. Anionul hidrochinonei are însă un pK, de numai aproximativ 9.

Un mecanism propus pentru carboxilarea de mai sus creează o astfel de bază din vitamina K. [105,106] Vitamina K este redusă la forma sa de hidrochinonă (vitamina KH3$_{)}$. Oxigenul molecular este încorporat în forma acidă conjugată a vitaminei KH? pentru a forma un anion peroxi, care ulterior formează un intermediar dioxetan. Legătura peroxi este scindată de anionul enolat adiacent pentru a produce un intermediar suficient de bazic pentru a deprotona carbonul a.

Extracția protonului permite carboxilaza să carboxileze reziduul de glutamat. Intermediarul de vitamina K este transformat în oxid de vitamina K, care trebuie redus înapoi la vitamina K. Oxidul de vitamina K este reciclat înapoi în vitamina K de către vitamina K epoxid reductază și vitamina K chinona reductază. Ambele enzime sunt dependente de ditiol și sunt inhibate de anticoagulantele 4-hidroxicumarinice.

Toate proteinele de vitamina K-dcpendcnt conțin reziduuri Gia. Vitamina K participă astfel la formarea acidului y-carboxilglutamic specific Ca^{2} situsuri de legare pe proteinele vitaminei K-dcpendcnt. Mai mult, reziduurile Gia se găsesc în esență în aceeași regiune, lângă capătul amino-terminal, iar această regiune este numită *domeniul Gia.* [1] " [1] *Aceste* reziduuri Gia funcționează ca punți ionice care leagă proteina de coagulare a sângelui de fosfolipidele de pe celulele endoteliale și trombocite. [108] Sistemul carboxilazic dependent de vitamina K este situat pe reticulul endoplasmatic. [109] Legarea de suprafețele membranei este critică în activarea acestor proteine. [1108]

Descoperirea lui Gia nu numai că a clarificat mecanismul biochimic al vitaminei K, dar a dus și la izolarea mai multor proteine nehepatice dependente de vitamina K: osteocalcina . proteina Gia a matricei. Gaz6. PRGP 1 și PRGP 2. Os teocalcina este sintetizată în osteoplaste și odontoblaste. Expresia sa este reglata de la.25-dihidroxivitamina D' [09] si acid retinoic. [1 ' 0] Studiile efectuate pe șoareci cu deficiență de osteocalcină indică faptul că osteocalcina este un regulator negativ al formării osoase printr-un mecanism necunoscut, dar nu modifică resorbția sau mineralizarea osoasă." [1] Proteina Matrix Gia se găsește în oase, cartilaje și țesuturi moi. Sinteza sa este reglată de acidul dihidroxi și retinoxic.



inhibă calcificarea ţesuturilor moi."* Gas6 este codificat de gena 6 specifică stopului creşterii. şi conţine 10 până la 11 reziduuri Gia. [11, 1] Este implicată în reglarea proliferării celulare printr-un mecanism necunoscut. Rolurile fiziologice ale altor trei proteine care conţin Gla rămân necunoscute. Ncfrocalcina a fost izolată din ţesutul renal." [4], în timp ce proteina Gia a plăcii a fost izolată din placa aterosclerotică." Cele mai recente proteine care conţin Gla au o distribuţie largă în ţesuturi şi sunt bogate în reziduuri de prolină; astfel, au fost denumite proteine Gia bogate în prolină (PRGP I şi PRGP 2).""

Phytonadione este considerată relativ netoxică chiar şi la doze mari. Au fost raportate cazuri rare de anemie hemolitică. iar producătorul a raportat reacţii anafilactice în urma utilizării produsului injectabil. Menadiona, în schimb, poate produce anemie hemolitică, hiperbilirubinemie şi kcrnicterus la nou-născuţi, în special la prematuri. În plus, menadiona poate provoca anemie hemolitică la pacienţii cu deficit de glucoză-6-fosfatc dehidrogenază." [7 * 119]

PRODUSE

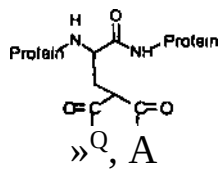
Phytonadione, USP. Fitonadionă. 2-mctil-3-fitil-l.4-naftochinonă. vitamina K, (Mcphyton. Aqua- MEPHYTON). este un lichid limpede, galben, foarte vâscos, inodor sau aproape inodor. Vitamina K pură, este o linie solidă de cristal galben care se topeşte la 69°C. Il este insolubil în Waler, uşor

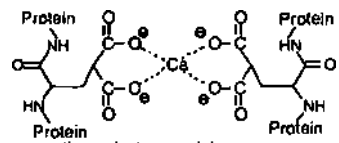
solubil în alcool şi solubil în uleiuri vegetale şi în solvenţii obişnuiţi pentru grăsimi. Este instabil faţă de lumină, oxidare, acizi puternici şi halogeni. Poate fi redus cu uşurinţă la <lK hidrochinonă corespunzătoare, care la rândul său poate fi esterifizată.

Utilizarea terapeutică a vitaminei K ca agent hemostatic sistemic se bazează pe funcţia critică pe care o exercită vitamina în coagularea sângelui. Vitamina K| (fitonadiona) este eficientă atât în tratamentul hipoprotrombinemiei cauzate de deficitul alimentar al vitaminei sau malabsorbţia, cât şi în sângerările cauzate de anticoagulantele orale (ex. - derivaţi de Coumadin). Phytonadione exercită o acţiune rapidă şi prelungită. Il poate fi administrat oral, subcutanat sau intramuscular; în situaţii de urgenţă se poate administra prin injecţie intravenoasă lentă.

Vitamina K este administrată împreună cu sărurile biliare sau derivaţii acestora la pacienţii cu icter preoperator şi postoperator pentru a determina şi menţine un nivel normal de protrombină în sânge. La sugarul mediu, valorile la naştere ale conţinutului de protrombină sunt adecvate, dar în primele zile de viaţă, acestea par să scadă rapid, chiar periculos de scăzute. iar apoi se revine incet in mod spontan. Această perioadă de tranziţie a fost şi este critică din cauza numeroaselor situsuri de manifestări hemoragice, traumatice sau spontane, care se pot dovedi grave dacă nu fatale. Această afecţiune este acum considerată un tip de deficienţă alimentară de vitamina K. Recuperarea spontană se datorează, probabil, stabilirii unui
Corn tinal care poate sintetiza vitamina K după ingerarea alimentelor. Administrarea orală a vitaminei K. efectuează însă o recuperare promptă.

Vitamina K acţionează mai rapid (efect asupra timpului de protrombină) decât menadiona, în decurs de 2 ore după administrarea intravenoasă . Cu toate acestea, nu a putut fi detectată nicio diferenţă după 2 ore. [20] Menadionele sunt mult mai puţin active decât vitamina Kt în normalizarea varurilor de coagulare prelungită a sângelui cauzate de dicumarol şi de medicamentele înrudite. [20] Vitamina K| este medicamentul de alegere pentru oameni datorită toxicităţii sale scăzute. Durata sa de acţiune este mai mare decât cea a menadionei şi a derivaţilor săi. Vitamina K nu trebuie administrată la pacienţii cărora li se administrează warfarină sau





anticoagulante cumarinice.

Vitamina K poate fi utilizată pentru a diagnostica cu exactitate funcţia

hepatică . Injectarea intramusculară a 2 mg de 2-metil-1,4-naftochinonc determină un răspuns în indicele de protromină la pacienții cu icter de origine extrahepatică dar nu și la cei cu icter de origine intrahepatică (cg. ciroză).

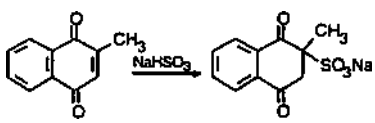
Menadione, USP. Menadione. 2-mctil-1,4-nafto-chinonă. menaftonă. vitamina Kj. poate fi preparat cu ușurință prin oxidarea 2-metilnaftalenei cu acid cromic. Este o pulbere cristalină de culoare galben strălucitor și este aproape fără miros. Este afectat de lumina soarelui. Menadiona este practic insolubilă în apă, este solubilă în uleiuri vegetale, iar 1 g din aceasta este solubilă în aproximativ 60 ml de alcool. USP/NF avertizează că pulberea de menadionă este iritante pentru tractul respirator și piele și că o soluție alcoolică are proprietăți vezicante .

Pe bază de aluniță pentru aluniță, menadiona este egală cu vitamina K| în activitate și poate fi folosit ca un substitut complet al acestei vitamine. Este eficient pe cale orală, intravenoasă și intramusculară . Absorbția orală are loc în intestinul subțire distal și în colon. Dacă se administrează pe cale orală la pacienții cu obstrucție biliară, sărurile hilelor sau echivalentul acestora trebuie administrate simultan pentru a facilita absorbția. Se poate administra intramuscular in ulei atunci cand pacientul nu poate tolera un produs oral sau are o obstructie biliara sau cand se doreste un efect prelungit.

Diacetatul de menadiol marcat cu carbon 14 în doze fiziologice mici este convertit in vivo în vitamina K $_{2(2U_J}$, iar lanțul lateral provine probabil din acid mevalonic. Acest lucru sugerează că menadiona poate fi un intermediar sau o provita min K. [12] "

Menadiona în ulei este de 3 ori mai eficientă decât o suspensie menadi one în apă. Mai mult menadionă decât vitamina K este absorbită pe cale orală, 38% din menadionă este excretată prin rinichi în 24 de ore, în timp ce doar cantități foarte mici de vitamina K> sunt excretate pe această cale în 24 de ore. La șobolani, menadiona este redusă parțial la hidrochinonă și excretă ca glucuronid (19%) și sulfat (9,3%).

Menadionă bisulfat de sodiu. Menadionă bi sulfat de sodiu. 2-metil-1,4-naftochinonă bisulfit de sodiu, se prepară prin adăugarea unei soluții de

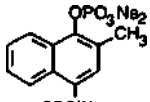


bisulfit de sodiu la menadionă .

Menadiona bisulfat de sodiu apare ca o pulbere albă, cristalină, inodoră. Un gram din acesta se dizolvă în aproximativ 2 ml de apă și este ușor solubil în alcool. Se descompune în prezența alcaline pentru a elibera chinona liberă.

Menadione Menadione Sodium Bisulfate

Menadiol difosfat de sodiu, USP. Menadiol sodifosfat, tetrasodic 2-metil-1,4-naftalcnediol bis(dihidrogen fosfat), tetrasodic 2-mctilnaftohidrochinona difosfat, vitamina Kj, este o pulbere albă higroscopică, foarte solubilă în apă, dând soluții cu un pH de 7 subcu 9 . intramuscular, sau intravenos și în tablete pentru administrare orală. Spre deosebire de ceilalți analogi ai vitaminei K. menadiol [59] absorbția orală nu depinde de prezența bilei. Odată absorbit, este transformat în menadionă.



OPQjNa $_2$

Menadiol difosfat de sodiu

Menadione hisulfitc și menadiol difosfat produc simptome hemolitice (reticulocitoză. creșterea Heinz bixlies) la nou-născuți, prematuri atunci când sunt administrate în doze excesive (mai mult de 5 până la 10 mg/kg). În cazuri severe, poate apărea anemie hemolitică evidentă cu hemoglobinurie. Defalcarea crescută a celulelor roșii poate duce la hiperbilirubinemie și kernicterus.

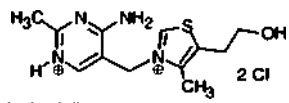
Acești compuși pot interfera, de asemenea, cu secreția de pigment biliar. Nou-născuții cu un defect congenital al glucozo-6-fosfat dehidrogenazei pot reacționa cu hemoliză severă, chiar și la doze mici de derivați de menadionă. Cu toate acestea, la nou-născut se pot folosi doze mici , nemolizante, iar o combinație cu vitamina E nu este considerată esențială. [121]

VITAMINE SOLUBILE IN APA

Deși vitaminele solubile în apă sunt diverse din punct de vedere structural, ele sunt incluse într-o clasă generală pentru a le distinge de vitaminele liposolubile. Această clasă include vitaminele B-eomplex și acidul ascorbic (vitamina C). Termenul *de vitamine din complexul B* se referă de obicei la tiamină, riboflavină, piridoxină, acid nicotinic, acid pantotenic, hiotină. cianocobalnmină. si acid folic. Deficiențele dietetice ale oricăreia dintre vitaminele B sunt complicate în mod obișnuit de deficiențele altui (alți membri) ai grupului, astfel încât tratamentul cu preparate cu complex B este de obicei indicat.

Tiamina (Vitamina BJ

Tiamina a fost prima vitamină solubilă în apă descoperită (1926), dar determinarea completă a structurii și sintezei sale nu a fost realizată până în 1936.

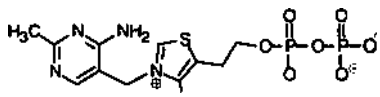


Clorhidrat de tiamină

Multe alimente naturale oferă cantități adecvate din această vitamină . Germenii de cereale, tărâțe, gălbenușuri de ou, extracte de drojdie, mazăre, fasole și nuci oferă de obicei suficientă tiamină pentru a satisface cerințele adulților. Necesarul de tiamină este direct legat de aportul caloric. 0,2 până la 0,3 mg/1.000 de calorii. Nu este practic din punct de vedere economic să izolați vitamina cristalină din surse naturale la scară comercială, astfel încât tiamina disponibilă comercial este preparată sintetic.

Tiamina este sintetizată biologic din derivatul de pirimidină 4-amino-5-hidroximetil-2-metil pirimidină metilpirimidină și 5-(^-hidroxietil)-4-metiltiazol. Acești doi precursori sunt transformați în derivați de fosfat prin cataliza kinazei, care necesită ATP. Derivații de fosfat respectivi - interacționează apoi pentru a forma fosfat de tiamină într-o reacție catalizată de pirofosforilază tiamin fosfat .

În organismele mamifere superioare, tiamina este transformată în coenzima tiamină pirofosfat prin transfer direct de pirofosfat din ATP. Această coenzimă îndeplinește funcții metabolice importante, de exemplu, ca cocarboxilază în decarboxilarea a-cetoacizilor (cum ar fi piruvatul pentru



a forma acetil-CoA) și în transcetolaze (cum ar fi utilizarea pentozelor în șuntul hexoză monofosfat).

În decarboxilarea piruvatului, coenzima interacționează cu acidul piruvic pentru a forma așa-numita aldehidă activă, așa cum se arată mai jos.

Intermediarul aldehidic activ interacționează apoi cu acidul tioctic pentru

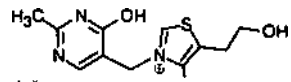
CH3

Thiamine Pyrophosphate

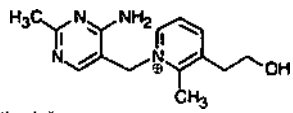
a forma acetil-tioctatc. care este responsabil pentru acetilarea CoA-SH pentru a forma acetil-CoA. În stările de deficiență, oxidarea a-cetoacizilor este scăzută, ducând la creșterea nivelului de piruvat în sânge.

Clorhidratul de tiamină este stabil în acid, dar instabil în soluții apoase cu un pH peste 5. În aceste condiții . suferă descompunere și inactivare. Expunerea tiaminei în atmosferă sau la reactivi oxidanți, cum ar fi peroxidul de hidrogen, permanganatul sau fericianura de potasiu alcalină, o oxidează ușor la tiocrom, prezentat mai jos. Thiochromc prezintă o fluorescență albastru viu; prin urmare, această reacție este baza pentru testul fluorometric cantitativ al tiaminei în USP.

Oxitiamina și ncopiritiamina sunt antivitamine utilizate în studiul stării de deficit. Oxitiaminc este un inhibitor competitiv al pirofosfatului de tiamină. Neopiritiamina inhibă pirofosforilarea tiaminei.



Oxitiamină



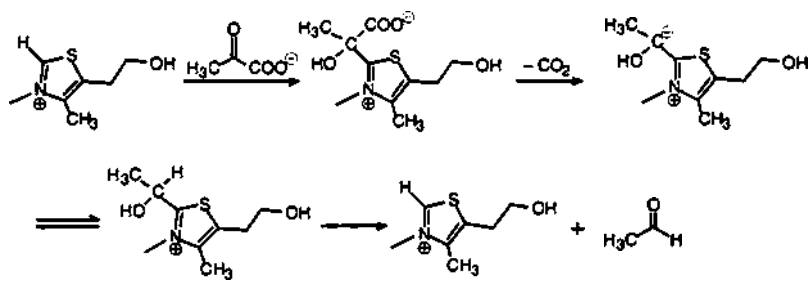
Neopiritiamină

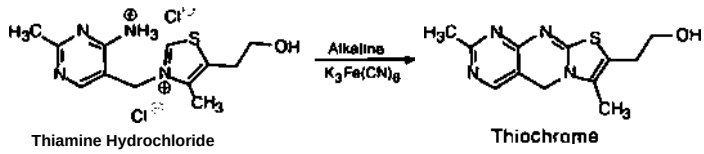
PRODUSE

Clorhidrat de tiamină, USP. Clorhidrat de tiamină , monoclorhidrat de tiamină, clorură de tiamină, vitamina B| clorhidrat, vitamina B,. clorhidrat de aneurină, apare sub formă de mici cristale albe sau sub formă de pulbere cristalină. Are un miros ușor, caracteristic, asemănător drojdiei. Produsul anhidru, atunci când este expus la aer. absoarbe rapid aproximativ 4% din apă. Un gram este solubil în 1 mL de apă și în aproximativ 100 mL de alcool. Este solubil în glicerină. O soluție apoasă, 1:20. are un pH de 3. Soluțiile apoase 1:100 au un pH de 2,7 până la 3,4. Tiamina are pK, valori de 4,8 și 9,0. Clorhidratul de tiamină este sensibil la alcali. Adăugarea a 3 moli de hidroxid de sodiu pe mol de clorhidrat de tiamină dă reacția prezentată la pagina 887.

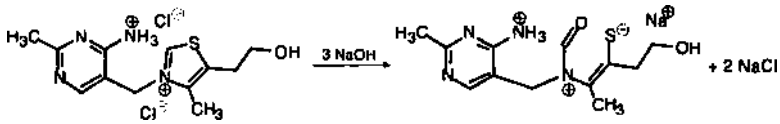
Absorbția clorhidratului de tiamină este dependentă de sodiu: astfel, saturația limitează absorbția la 8 până la 15 mg pe zi. Absorbția este scăzută în alcoolism și ciroză. Alimentele afectează rata, dar nu și cantitatea, absorbită. După absorbție, clorhidratul de tiamină este distribuit în toate țesuturile. Există o stocare limitată a vitaminei în organism (aproximativ 30 mg). În mod normal, tiamină puțin sau deloc este excretată prin urină. Dacă dozele depășesc nevoile fiziologice după ce rezervele corporale sunt saturate . cu toate acestea, tiamina poate fi găsită în urină sub formă de pirimi sau ca compus neschimbat.

Deficiența severă de tiamină se numește *beriberi.* Organele majore afectate sunt sistemul nervos (în beriberi uscat), sistemul cardiovascular (în beriberi umed) și tractul gastrointestinal. Administrarea de tiamină inversează simptomele gastrointestinale și cardiovasculare. Afectarea neurologică poate fi totuși permanentă, dacă deficiența a fost severă sau de lungă durată. Clorhidratul de tiamină este indicat





Thiamine Hydrochloride — Thiochrome



Thiamine Hydrochloride

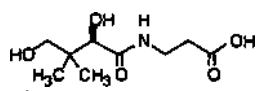
în tratamentul sau profilaxia deficienţelor de tiamină. Deficienţele alimentare sunt rare în Statele Unite; alcoolismul este cea mai frecventă cauză a bolii. Alcoolicii au obiceiuri alimentare proaste (dieta deficitară), iar alcoolul interferează cu absorbţia vitaminei.

Doza de tiamină de 5 mg/zi timp de 4 până la 5 săptămâni a dus la dureri de cap, insomnie, iritabilitate, creşterea ritmului cardiac şi slăbiciune. În plus, tiamina poate provoca reacţii anafilactice după utilizarea parenterală. [122]

Mononitrat de tiamină, USP. Mononitrat de tiamină, azotat de tiamină, vitamina B, mononitrat, este un compus incolor . Este solubil în apă (1:35) şi uşor solubil în alcool: soluţiile apoase 2% au un pH de 6,0 până la 7,1. Această sare este mai stabilă decât clorhidratul în stare uscată, mai puţin higroscopică şi recomandată pentru preparatele multivitamine şi îmbogăţirea amestecurilor de făină.

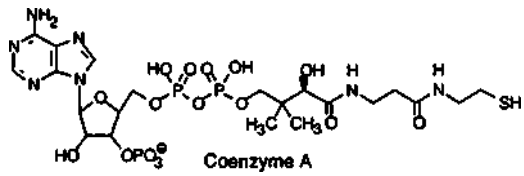
Adăugări pantotenice

Pe parcursul anilor 1930. RJ Williams şi colaboratorii săi au recunoscut . acid pantotenic izolat şi sintetizat. Deoarece apariţia sa este atât de răspândită, a fost numit *acid pantotenic* din greacă, adică „de pretutindeni".



Acid pantotenic

Acidul pantotenic a mai fost numit şi *vitamina B;. Sursele* excelente ale vitaminei sunt ficatul, ouăle şi cerealele. Se găseşte, totuşi, sub formă de CoA. Această coenzimă nu poate fi absorbită direct din intestin. Deşi nu au fost efectuate experimente pe oameni, studiile pe animale indică faptul că coenzima trebuie hidrolizată la pantenă şi pantotenat. [41]' care sunt absorbite prin difuzie pasivă. Celulele intestinale umane contin enzime care pot hidroliza coenzima. Pantotenatul este forma principală care circulă în sânge şi este absorbită de celule individuale. Odată intrat în celulă. CoA este sintetizat.



Coenzyme A

Această vitamină este sintetizată de majoritatea plantelor verzi şi a -microorganismelor. Precursorii sunt acidul y-cetoizovaleric şi ^alanina. [1] Acesta din urmă provine din decarboxilarea acidului aspartic. Acidul y-cetoizovaleric este transformat în acid ceto pantoic de către acidul A^W^-metilentetrahidnifolic; apoi, la reducere, se formează acidul pantoic. În cele din urmă, acidul pantoic şi /3-alanina reacţionează prin formarea de amidă pentru a forma acid pantotenic.

Funcţiile metabolice ale acidului pantotenic în biochimia umană sunt mediate prin sinteza CoA. Acidul pantotenic este o componentă structurală a CoA. care este necesar pentru multe procese metabolice importante. Acidul pantotenic este încorporat în CoA printr-o serie de cinci reacţii catalizate de enzime. CoA este implicat în activarea acizilor graşi înainte de oxidare, ceea ce necesită ATP pentru a forma derivaţii acil-CoA grasi respectivi. Acidul pantotenic participă, de asemenea, la /3-oxidarea acizilor graşi în etapa finală, formând acetil-CoA. Acetil-CoA se formează şi din decarboxilarea piruvatului, la care CoA participă cu tiamină pirofosfat şi acid lipoic, alte două coenzime importante. Pirofosfatul de tiamină este coenzima de decarboxilare reală care funcţionează cu acidul lipoic pentru a forma acid acetildihidrolipoic din decarboxilarea piruvatului . CoA acceptă apoi gruparea acetil din acidul acetildihidrolipoic pentru a forma acetil-CoA. Acetil-CoA este un donator de acetil în multe procese şi este precursor în biosinteze importante (de exemplu cele ale acizilor graşi, steroizilor, porfirinelor şi acetilcolinei).

Cazurile clinice de deficit de acid pantotenic se dezvoltă rar, cu excepţia cazului în care apar în combinaţie cu deficienţe ale celorlalte vitamine B. [2] În consecinţă, acidul pantotenic este de obicei inclus în preparatele multivitamine. Sarea de calciu este utilizată în mod obişnuit în preparatele farmaceutice. Pan thenol. derivatul alcoolului, este, de asemenea, utilizat în mod obişnuit.

PRODUSE

Acid pantotenic. Apare acidul pantotenic, vitamina B_s ca ulei higroscopic vâscos. liber solubil în apă, dar instabil la căldură, acid şi alcali. Din cauza acestei instabilităţi, sarea de calciu este utilizată comercial.

Acidul pantotenic și derivații săi nu au în esență acțiuni farmacologice în sine. Datorită naturii omniprezente a vitaminei, stările de deficit de obicei nu se dezvoltă. Au fost produse prin utilizarea unor diete sintetice lipsite de vitamina sau prin utilizarea unui antagonist al vitaminei. Acidul <u-metilpantotenic a produs oboseală, dureri de cap, parestezii ale mâinilor și picioarelor, instabilitate cardiovasculară și probleme gastro-intestinale.

pHa DH H

H3CCH300

<■>—Acid metilpantotenic

Acidul pantotenic și derivații săi sunt ușor absorbiți și distribuiti pe scară largă. Cele mai mari concentrații se găsesc în ficat, glandele suprarenale, inimă și rinichi. Acidul pantotenic aparent suferă puțin sau chiar deloc metabolism: cantitatea eliminată se aproximează la cantitatea consumată. Aproximativ 70% dintr-o doză este eliminată nemodificată în urină, iar restul este eliminat în fecale.

Singura indicație oficială pentru acidul pantotenic este în prevenirea sau tratamentul deficiențelor de vitamina B. Deoarece deficiența unei singure vitamine B este rară, aceasta este formulată în mod obișnuit în preparate cu multivitamine sau preparate din complexul B.

Pantotenat de calciu, USP. Pantotenatul de calciu, o-pantotenatul de calciu, este o pulbere ușor higroscopică, albă, inodoră, amară, care este stabilă în aer. Este insolubil în alcool și solubil 1:3 în apă: soluțiile apoase au un pH de aproximativ 9 și |a|u = +25 până la +27,5°. Autoclavarea pantotenatului de calciu la 120°C timp de 20 de minute poate provoca o descompunere de 10 până la 30%. Unii dintre fosfații acidului pantotenic care se găsesc în mod natural în coenzime sunt destul de stabili atât la acid, cât și la alcali, chiar și la încălzire. [123]

DH H

ca

H3C CHAO0

Pantotenat de calciu

Pantotenat racemic de calciu, USP. Pantotenatul de calciu racemic oferă o sursă mai economică a acestei vitamine. În afară de faptul că conține nu mai puțin de 45% din forma activă biologic dextrogiro, proprietățile sale sunt foarte asemănătoare cu cele ale pantotenatului de calciu. USP.

Panthenol, USP. Pantenol. analogul alcoolului racemic al acidului pantotenic, prezintă atât calitativ cât și cantitativ activitatea vitaminică a acidului pantotenic. Este considerabil mai stabil decât acidul pantotenic în soluții cu valori ale pH-ului de 3 până la 5, dar cu o stabilitate aproximativ egală la pH 6 până la 8. Se pare că este absorbit mai ușor din intestin. mai ales în prezența alimentelor.

Dexpantenol, USP. Dexpantenolul apare ca un ulei ușor higroscopic, vâscos, solubil în apă și alcool. Este derivatul alcoolului dextrogiro al acidului pantotenic și se transformă ușor in vivo în formă acidă.

OH H

HC^V— 0H

H 3 C CHAO

Dexpantenol

Dexpantenolul și amestecul racemic sunt utilizate în tratamentul ileusului paralitic și al distenției postoperatorii. Dexpantenolul în combinație cu colina este utilizat pentru a ameliora retenția de gaze.

Adaugă nicotinic

Acidul nicotinic (niacina) a fost preparat mai întâi prin oxidarea alcaloidului nicotină, dar abia în 1913 a fost izolat din drojdie și recunoscut ca factor alimentar esențial (vezi structuri). În 1934-1935, nicotinamida a fost obținută din hidroliza unei coenzime izolate din globulele roșii ale calului. Această coenzimă a fost numită ulterior *coenzima II* și acum este mai frecvent numită *nicotinamidă adenină dinucleotide fosfat* (NADP).

CH3

Nicotină Niacină

Sursele generoase ale acestei vitamine includ carnea de porc. ficat de miel și de vită: rinichi de porc: drojdii: carne de porc: limbă de vită; capete; carne slabă; germeni de grâu: făină de arahide; și mazăre verde. Acidul nicotinic poate fi sintetizat de aproape toate plantele și animalele . Triptofanul poate fi metabolizat într-o nucleotidă de acid nicotinic la animale, dar eficiența acestui proces în mai multe etape variază de la specie la specie. Plantele și multe microorganisme sintetizează această vitamină prin căi alternative prin utilizarea acidului aspartic.

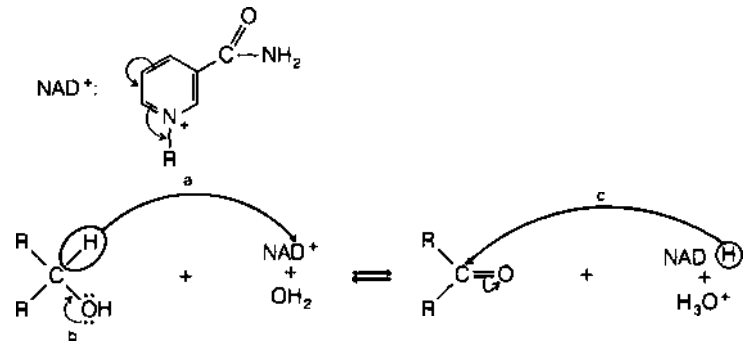
La om, acidul nicotinic reacționează cu 5-fosforibozil-l-pirofosfat pentru a forma mononucleotide de acid nicotinic, care reacționează apoi cu ATP pentru a produce dinucleotida intermediară desamido-NADtthc cu fragmentul de acid nicotinic). În cele din urmă, ultimul intermediar este transformat în NAD (numit inițial *coenzima I)* prin transformarea carboxilului fragmentului de acid nicotinic în amidă de către glutamină. Această etapă finală este catalizată de NAD sintetaza: NADP este produs din NAD de ATP sub cataliza kinazei. [1]

HO 'SAU HO OH

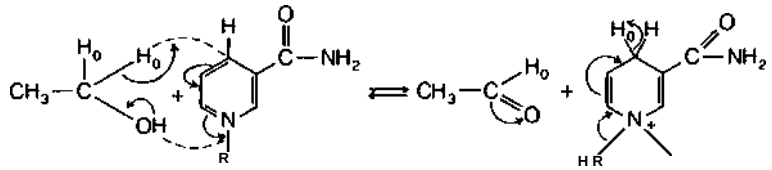
R = H = Nicotinamidă adenin dinucleotidă

R = $_{PO32}$ = Nicotinamidă adenin dinucleotidă ^{fosfat}

NAD și NADP sunt coenzime oxidante pentru multe I peste 200) dehidrogenaze. Unele dehidrogenaze necesită



Elhanol oxidation is schematically illustrated



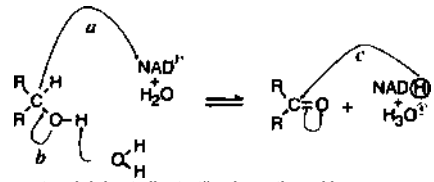
Substrate Coenzyme I (Alcohol) (Acetaldehyde) Reduced Coenzyme I

Figure 26-1 ■ Generalized representation of the hydride transfer reaction.

NAD. altele necesită NADP, iar unele funcționează cu oricare. Reprezentarea generalizată din Figura 26-1 ilustrează funcția acestor coenzime în oxidări și reduceri metabolice. Abrevierea [NAD '] subliniază electrofilicitatea - fragmentului de piridină Cj (care este centrul reactivității) și substratul desemnat

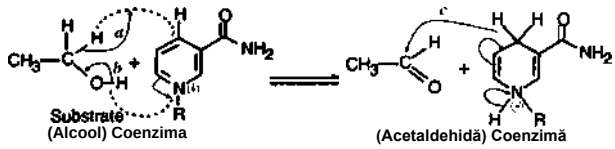
\ z OH
z C x
R H

poate fi un alcool primar sau secundar. *Săgeata a* din Figura 26-1 simbolizează funcția NAD ca oxidant în transferul hidrurii de la substrat la coenzimă, formând NADH, coenzimă redusă. Hidroxilul substratului este vizualizat ca fiind supus unei deprotonări în mod concertat de către apă sau azotul piridinic al NADH. *Săgeata b* arată formarea concertată a legăturii carbonil rr' a produsului de oxidare. *Săgeata c* simbolizează transferul invers de hidrură de la coenzima redusă. NADH. la carbonul carbonil: și în mod concertat, deoarece oxigenul carbonil suferă protonație. prin reducerea grupării carbonil se formează alcoolul corespunzător. Astfel. NAD și NADP sunt hidrură
acceptori, iar NADH și NADPH sunt donatori de hidrură. Deși aceasta este o reprezentare simplistă, ea arată dinamica reacțiilor de oxidare-reducere efectuate de aceste coenzime sub cataliza dehidrogenază adecvată. Alternativ . coenzimele reduse pot fi utilizate în producerea de ATP prin sistemul de transport de electroni.



Oxidarea etanolului este ilustrată schematic mai jos

După cum sa menționat mai sus, acidul nicotinic (cunoscut și sub numele de *niacină* pentru a evita confuzia cu nicotina) poate fi disponibil sub formă de nucleotidă din aminoacidul triptofan. S-a estimat că o doză de 60 mg de triptofan este egală cu cea de 1 mg de acid nicotinic. În consecință, oamenii și alte mamifere pot sintetiza vitamina, cu condiția să existe o disponibilitate alimentară adecvată a triptofanului. (Astfel, nicotinic



acidul nu este o vitamină adevărată după definiția clasică a termenului.)

PRODUSE

Niacină, U5P. Niacină, acid nicotinic, acid carboxilic 3-piridin , vitamina Bj. apare sub formă de cristale albe sau sub formă de pulbere de linie de cristal. Este inodor sau poate avea un miros ușor. Un gram de acid nicotinic se dizolvă în 60 ml de apă. Este liber solubil în apă clocotită, alcool în clocot și soluții de hidroxizi și carbonați alcalini, dar este aproape insolubil în eter. O solutie apoasa 1% are un pH de 6. Acidul nicotinic are un pK„ de 4,85. Acidul nicotinic este stabil in conditii normale de depozitare.Se sublimeaza fara descompunere.

Deficiența gravă de niacină sau triptofan poate duce la pelagra (din italiană, *pelle agra.* pentru „piele aspră"). Sistemele majore afectate sunt tractul gastrointestinal (diaree, enterita, stomatita), pielea (dermatita) si sistemul nervos central (dureri de cap, ameteli, depresie). Cazurile severe pot duce la iluzii, halucinații și demență, în Statele Unite, pelagra a devenit rară, deoarece făina este suplimentată cu acid nicotinic. Alcoolismul cronic este cauza principală a pelagrei și este asociat cu deficiențe multiple de vitamine. Simptomele pelagrai sunt complet inversate de niacină; de aceea, este indicat pentru tratamentul si prevenirea deficientei.

Efectele adverse ale niacinei sunt observate cel mai frecvent atunci când această vitamină este utilizată în doze farmacologice de peste 1 g/zi în tratamentul dislipidemiei. Efectele adverse notabile includ înroșirea feței din cauza vasodilatației: efecte dermatologice, inclusiv pruritul pielii uscate și hiperkeratoza; efecte gastro- intestinale, inclusiv ulcer peptic, dureri de stomac, nau mare. și diaree: creșteri ale acidului uric și glucozei serice; și hepatotoxicitate. [122 , 124]

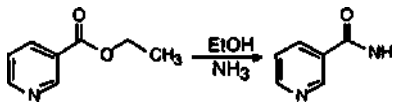
Niacina (dar nu niacinamida) este, de asemenea, indicată în hiperlipidemia pentru a scădea trigliceridele și colesterolul. Trigliceridele. VLDL-uri. iar LDL-urile sunt reduse; HDL-urile sunt crescute. Mecanismul exact nu este cunoscut. Deoarece niacina în doze mari are un efect vasodilatator direct despre care se crede că este mediat prin prostaglandine, doza necesară (1 până la 3 g de 3 ori pe zi) limitează adesea utilitatea.

Niacina este absorbită ușor din tractul gastrointestinal și distribuită pe scară largă. La doze fiziologice, puțină niacină este excretată neschimbată. Cea mai mare parte este excretată sub formă de W-metilniacină sau conjugat de glicină (acid nicotiniric). După administrarea de doze mari, niacina poate fi găsită în urină nemodificată .

Niacinamidă, USP. Niacinamida, nicotinamida, amida acidului nicotinic, se prepară prin amidarea esterilor acidului nicotinic sau prin trecerea gazului de amoniac în acid nicotinic la 320°C. Nicotinamida este o pulbere cristalină albă care este inodora, sau aproape, și amară. Un gram este solubil în aproximativ 1 ml de apă, 1,5 ml de alcool și aproximativ 10 ml de glicerină. Soluțiile apoase sunt neutre față de turnesol. Pentru apariție, acțiune și utilizări, vezi acid nicotinic. Niacinamida are pK, valori de 0,5 și 3,35.

La fel ca niacina, niacinamida este indicată în tratamentul și prevenirea stărilor de carență. Spre deosebire de niacină, niacinamida nu are efect vasodilatator, care poate fi de importanță terapeutică din motive de complianță. Niacinamida nu are efect asupra trigliceridelor și lipoproteinelor. Acest produs este formulat cu iodură de potasiu și utilizat ca supliment de iod.

Clorhidratul de niacinamidă este, de asemenea, disponibil. Este mai stabil în soluție și mai compatibil cu tiamina clorură în soluție.

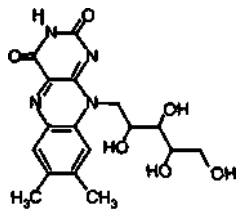


Ethyl Nicotinate

Niacinamide
Nicotinamide

Riboflavină (vitamina BJ

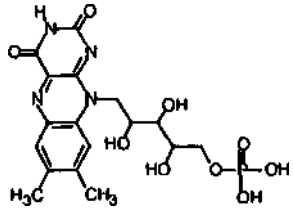
Deși riboflavina cristalină nu a fost izolată până în 1932. interesul pentru acest compus ca pigment datează din 1881 în legătură cu culoarea zerului de lapte, în 1932. riboflavina a fost izolată ca complex coenzimc-enzimă din drojdie de către Warburg și Christian și a fost desemnată *ferment de oxidare galbenă.*



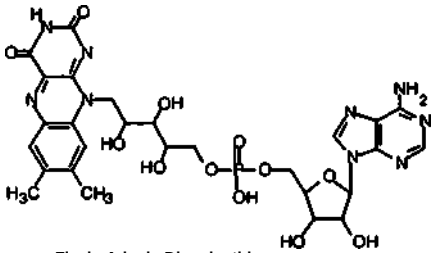
Riboflavin

Riboflavina este sintetizată de toate plantele verzi și de majoritatea bacteriilor și ciupercilor. Deși drojdia este cea mai bogată sursă, ouă«, produsele lactate, leguminoasele și carnea sunt sursele majore în dietă. Precursorul este un derivat de fosfat de guanozină, dar pașii sintetici exacti care conduc la arcul vitaminic nu sunt pe deplin înțeleși.

La mamiferele superioare, riboflavina este absorbită cu ușurință din intestine și distribuită în toate țesuturile, este precursorul în biosinteza coenzimelor flavin mononucleotid (FMN) și flavin adenin dinucleotid (FAD). Funcțiile metabolice ale acestei vitamine implică aceste două coenzime, care participă la numeroase procese vitale de oxidare-reducere. FMN (riboflavină 5'-fosfat) este produsă din vitamina și ATP prin cataliza flavokinasc. Acest pas poate fi inhibat de fcnotiazinci și antidepresive triciclice . FAD provine dintr-o reacție FMN și ATP care implică formarea reversibilă a dinuclcotidelor catalizată de pirofosforilaza nucleotid flavin. Aceste coenzime funcționează în combinație cu mai multe enzime ca complexe coenzimă-enzimă, adesea caracterizate *ca flavoproteine.*

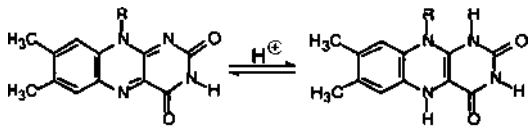


Flavin Mononucleotide



Flavin Adenin Dinucleotide

Aceste flavoproteine funcționează în condiții aerobe sau anaerobe ca oxidaze și dehidrogenaze. Exemplele includ glucozooxidaza, xantin oxidaza, citocrom reductază și acil-CoA dehidrogenaza. Partea riboflavină a complexului este considerată un agent de transport de hidrogen (purtător) care funcționează ca acceptor de hidrogen, donatorii de hidrogen pot fi NADH. NADPH sau un substrat adecvat. Inelele izoaloxazinelor acceptă două hidruri treptat pentru a forma derivatul de dihidroriboflavină.



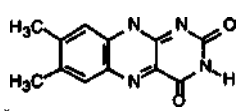
Oxidized Species Reduced Species

PRODUSE

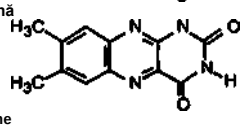
Riboflavină, USP. Riboflavina, lactoflavina, vitamina Bj, vitamina G. este o pulbere cristalină galbenă până la galben portocaliu, cu miros ușor. Este solubil în apă 1:3.000 până la 1:20.000 ml. cu variația de solubilitate datorându-se diferențelor în structura cristalină internă, dar este mai solubil într-o soluție izotonă de clorură de sodiu. O soluție apoasă saturată are un pH de 6. Riboflavina are un pKa $_{de}$ 10,5. Este mai puțin solubil în alcool și insolubil în eter sau cloroform. Alcool benzilic (3%). acid gentizic (3%). ureea în cantități diferite și niacinamida sunt utilizate pentru a solubiliza riboflavina atunci când sunt necesare concentrații relativ mari ale acesteia pentru - soluțiile par enterale. Amida de etanol gentizic și 3-hidroxi-2-naftoatul de sodiu solubilizează, de asemenea, eficient riboflavina.

Când este uscată, riboflavina nu este afectată în mod apreciabil de lumina difuză; se deteriorează, totuși, în soluție în prezența luminii. Această deteriorare este foarte rapidă în prezența alcalinelor. producând lumiflavină. Această deteriorare poate fi întârziată prin tamponarea pe partea acidă, dar în condiții acide, lumina poate produce luminicrom. Niciunul dintre acești produși de descompunere nu posedă activitate biologică.

Chi



Lumiflavină



Lumichrome

Vitamina este disponibilă comercial ca riboflavină, riboflavină 5-fosfat. şi riboflavină 5-fosfat de sodiu. Esterii fosfatici sunt utilizați comercial numai în preparate multivitaminice și sunt hidrolizați înainte de a se produce absorbția. Absorbția are loc printr-un sistem de transport activ în care riboflavina este fosforilată de mucosa intestinală în timpul absorbției. Alimentele și bila îmbunătățesc absorbția. Riboflavina este distribuită pe scară largă în organism, cu rezerve limitate în ficat, splină, inimă și rinichi. Conversia la FAD are loc în principal în ficat. FMN și FAD circulă în principal legat de proteine. Doar cantități mici (~9%) sunt excretate prin urină nemodificate. Cantități mai mari pot fi găsite după administrarea de doze mari.

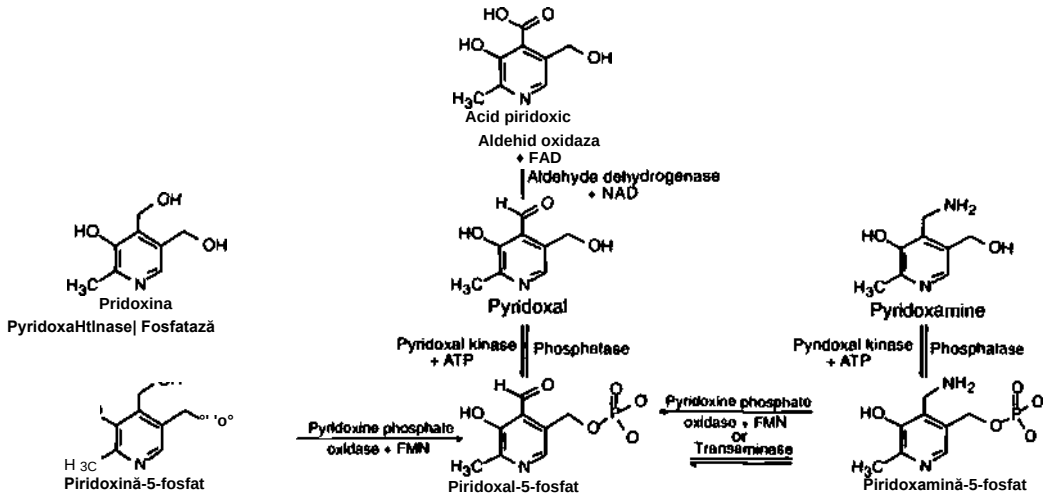
Deficitul sever de riboflavină este cunoscut sub numele de *ariboflavinoză.* SIMPTOMELE majore includ cheiloza, dermatita seboreică și vascularizarea corneei. Ariboflavinoza apare în alcoolismul cronic în combinație cu alte deficiențe de vitamine . De asemenea, a rezultat din - terapia cu fenotiazină, antidepresiv triciclic și probenecid. Riboflavina nu are acțiune farmacologică și este relativ netoxică. Singura indicație aprobată este în tratamentul și prevenirea ariboflavinozei.

Piridoxina

În 1935. termenul de *vitamina B* $_{6}$ a fost aplicat principiului care vindeca dermatita la șobolanii hrăniți cu o dietă fără vitamine, suplimentată cu tiamină și riboflavină. Trei ani mai târziu, vita min B $_{6}$ a fost izolat din pasta de orez și drojdie. În 1935. P. Gyorgy a arătat că pelagra de șobolan nu este aceeași cu pelagra umană, dar că seamănă cu o anumită boală a copilăriei cunoscută sub numele de „boala roz" sau acrodinie. Această acrodinie de șobolan se caracterizează printr-o dermatoză simetrică care afectează mai întâi labele și vârfurile urechilor și nasului. Aceste zone devin umflate, roșii. și edematos, cu ulcere care se dezvoltă frecvent în jurul botului și pe limbă. Se remarcă îngroșarea și descuamarea urechilor și există pierdere în greutate; decesele apar la 1 până la 3 săptămâni după apariția simptomelor. Gyorgy a reușit să vindece aceste afecțiuni cu un supliment obținut din drojdie, pe care l-a numit *vitamina B,,.* În 1938. acest factor a fost izolat din pasta de orez și drojdie sub formă cristalină într-un număr de laboratoare. O singură doză de aproximativ 100 de *smochine* a produs vindecarea în 14 zile la un șobolan cu simptome severe de deficit de vitamina Be.

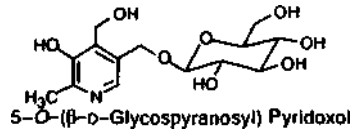
Testele chimice, determinările de titrare electrometrică și studiile spectrului de absorbție au dat indicii asupra compoziției sale. Acestea au fost fundamentate prin sinteza vitaminei B $_{6}$ (1938 si 1939). Două forme chimice suplimentare, piridoxal (o aldehidă) și piridoxamină (o amină primară), au fost izolate din surse naturale. Acești trei compuși sunt interrelaționați metabolic și funcțional. Versiunea de interconexiune între diferitele forme este prezentată mai jos.

Gyorgy a propus termenul de *piridoxină* pentru compusul original izolat. Curând a devenit sinonim cu *vitamina B,..* În 1960. IUPAC a recomandat utilizarea termenului *de piri-*



doxină ca descriptor generic pentru toate formele vitaminei și *piridoxal* ca denumire banală pentru forma alcoolică a vitaminei. În 1973. IUPAC și-a revizuit recomandările. În prezent, termenul *de vitamina B* 6 este descriptorul aprobat pentru toate formele vitaminei, iar termenul de *piridoxină* se referă la forma de alcool. Termenul *de piridoxol* nu mai este recomandat. În plus, IUPAC recomandă ca esterii de fosfat să fie numiți *5'-fosfat de piridoxină, 5'-fosfat de piridoxal* și *5'-fosfat de piridoxaminã.* Acestea pot fi abreviate la *piridoxină 5'-P, piridoxină-P.* etc când nu apare nicio ambiguitate.

Piridoxina este disponibilă din cereale integrale, arahide, com. carne, pasare si peste. Cu toate acestea, până la 40% din vitamina poate fi distrusă în timpul gătirii. Sursele alimentare conțin toate cele trei forme, fie în forma lor liberă, fie în forma lor fosforică . Plantele conțin în principal piridoxol și piridoxamină, în timp ce sursele animale furnizează în mare parte piridoxal. Multe plante conțin și o glicozidă de piridoxol. care este inclus în determinările conținutului de vitamine. Deși acest conjugat este absorbit, nu este bine folosit. [5] Acest lucru poate explica biodisponibilitatea mai scăzută a vitaminei din surse vegetale decât din surse animale.



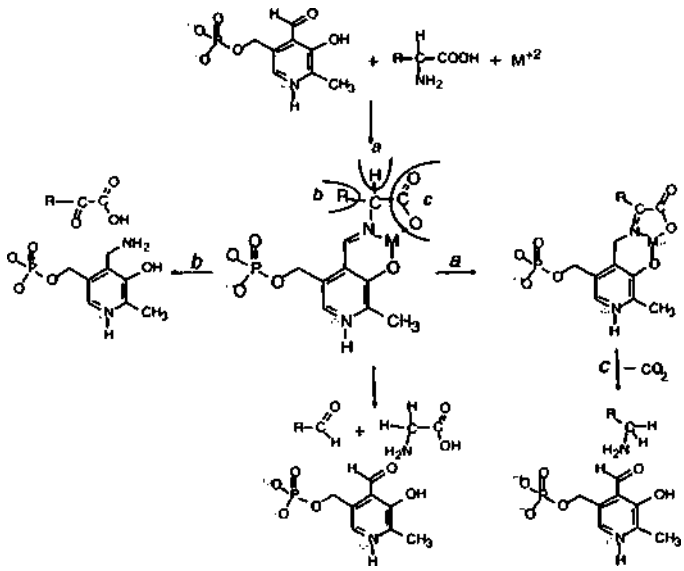
Vitamina B (, este absorbită prin difuzie pasivă, în principal în jejun, și transportată în ficat mort. Ficatul este un organ major de stocare (16 până la 27 mg), metabolism și interconversie între cele trei forme. Excesul de B (, este oxidat la acid 4-piridoxic. Acest acid este forma primară găsită în vitamina B până la 60 %.

În ficat, toate cele trei forme sunt transformate în piridoxal 5-fosfat. care circulă în sânge legat de albumină.

Înainte de intrarea în celule, fosfatul trebuie defosforat . În interiorul celulelor, piridoxal kinaza refosforilează vitamina. Această kinază se găsește în multe tipuri de celule, deși alte enzime implicate în interconversii nu sunt exprimate în toate celulele. [125] Deși în ficat se găsesc cantități mari de vitamină, mușchii conțin cantități mai mari sub formă de glicogen fosforilază. [12 *'] Această vitamină B (. nu este, totuși, ușor disponibilă în timpul stărilor de deficit. [12.] Piridoxal 5-fosfat este o coenzimă [128 - 12 "] care desfășoară multe funcții vitale în metabolismul uman. Funcționează în transaminările și decarboxilările pe care le suferă aminoacizii, în general, ca transamină în cotransamină. alanina pentru a forma acid piruvic și ca o codecarboxilază în decarboxilarea dopa pentru a forma dopamină Alte transformări biologice [123] -'" ale aminoacizilor în care piridoxalul poate funcționa sunt racemizarea . eliminarea a-hidrogenului împreună cu un substituent y3 (adică a OH sau a substituentului reversibil). /J-hidroxiaminoacizii la compuși de glicină și carbonil.

O deplasare electromerică a electronilor din legături *a. h,* sau *c* (vezi diagrama de mai jos) ar avea ca rezultat eliberarea unui cation (H.R'. sau COOH) și. ulterior, duc la varietatea de reacții observate cu piridoxal. Măsura în care una dintre aceste deplasări predomină asupra altora depinde de structura aminoacidului și a mediului (pH. solvent, catalizatori, enzime și altele). Când acest mecanism se aplică in vivo, componenta piridoxal este legată de enzimă prin fosfatul grupării hidroximetil.

Metalele, cum ar fi fierul și aluminiul, care catalizează în mod semnificativ transaminațiile neenzimatice in vitro, o fac probabil prin promovarea formării bazei Schiff și menținând planaritatea sistemului conjugat prin - formarea inelului chelat. care necesită prezența grupării fenolice. Acest ion de metal chelat oferă, de asemenea, un electroni suplimentar.



atom de azot heterociclic (sau grupare nitro), crescând astfel deplasările electronilor de la atomul de carbon a așa cum se arată mai sus.

Anumiți derivați de hidrazină, atunci când sunt administrați terapeutic (cg, izoniazidă), pot induce un deficit al coenzimei (piridoxal 5-fosfat) prin inactivare prin mecanismul formării hidrazonei cu grupa funcțională aldehidă. Un alt derivat de hidrazină, hidralazina, atunci când este administrată în doze mari pentru a controla hipertensiunea arterială, poate provoca un deficit similar de B„, probabil printr-un mecanism similar care implică formarea hidrazonei.

Anemiile hipocrome cauzate de dependența de piridoxină de tip familiar răspund la terapia cu piridoxină. În mod similar, această vitamină a fost utilă în tratamentul anemiilor hipocromice sau megaloblastice care nu sunt datorate deficienței de fier și nu răspund la alți agenți hematopoietici. [2]

O recenzie realizată de Rose [12] " rezumă studiile privind efectele anumitor hormoni asupra nutriției cu vitamina B 6 la om, asupra interrelației biochimice dintre hormonii steroizi și enzimele dependente de fosfat piridoxal și asupra rolului vitaminei B" în reglarea funcțiilor hipotalamus-hipofizare . Unele dintre aceste studii au implicate importante implicații clinice ale contraceptivelor orale. ca factor care duce la o anomalie a metabolismului triptofanului. Această anomalie seamănă cu deficitul de vitamina B A din dietă și răspunde favorabil la tratamentul cu vitamina De ceva timp, există un interes clinic în relația dintre anumiți hormoni și funcția vitaminei B, deoarece a fost observată excreția urinară anormală a metaboliților triptofanului în timpul sarcinii și la pacienții cu hipertiroidism.

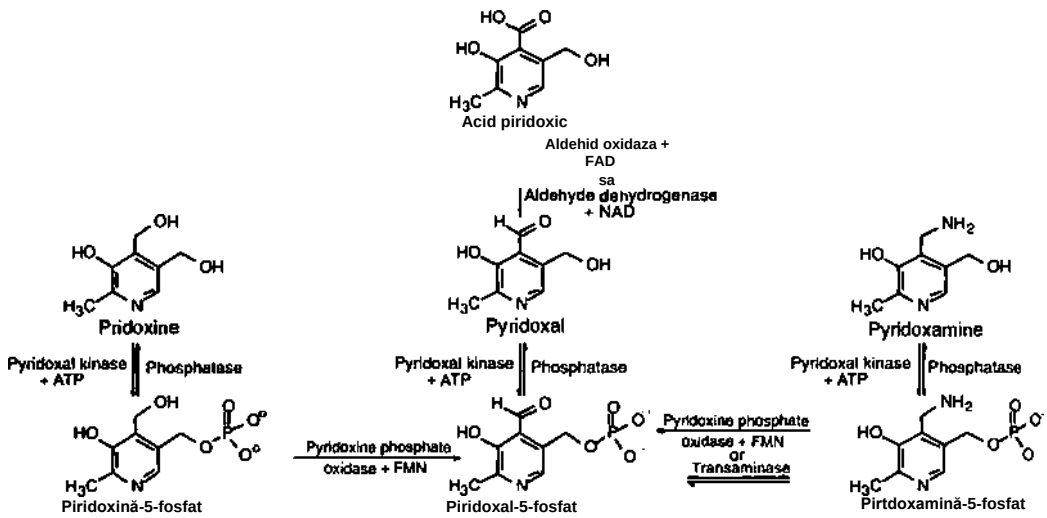
Metabolismul estrogenilor și triptofanului a fost studiat deoarece administrarea de estrogen duce ocazional la excreția de cantități anormal de mari de acid xanturenic, un produs metabolic al triptofanului. Această defecțiune metabolică
a fost legată de efectul inhibitor al conjugaților de estrogen sul soartă asupra unei alte căi de metabolizare a triptofanului - transaminarea chinureninei din triptofan. În consecință, formarea acidului xanturenic pare să fie în mod normal ridicată din cauza acestui efect de estrogen sau a deficienței de B b .

Au fost efectuate studii in vitro pentru a determina efectul estrogenilor asupra chinureninei aminotransferazei, care analizează transaminarea dependentă de B A a chinureninei în acid chinurenic. Unii conjugați de estrogeni (cg. disulfat de estradiol și sulfat de dietilstilbestrol) interferează cu această transaminare, aparent prin inhibarea reversibilă a apoenzimei aminotransferazei. Aparent, soarta estrogenului concurează cu piridoxal 5-fosfat pentru interacțiunea cu apoenzima. În schimb, estradiolul și estrona libere nu posedă această proprietate inhibitorie.

Unele femei suferă de depresie psihică atunci când iau contraceptive orale care conțin estrogen, iar această depresie s-ar putea datora unei alte funcționări defectuoase a metabolismului triptofanului , care duce la 5-hidroxitriptamina (serotonină). Unele dovezi indică faptul că decarboxilarea 5-hidroxitriptofanului este inhibată (in vitro) de către conjugații de estrogen care concurează cu piridoxal fosfat pentru apoenzima decarboxilază.

Alte sisteme endocrine sunt interconectate. Atât corticosteizii, cât și hormonii tiroidieni pot crește necesarul de piridoxină și pot afecta procesele metabolice dependente de piridoxal 5-fosfat. Mai mult, se pare că există asocieri între vitamina B A și hormonii hipofizari anterioare care par să implice hipotalamusul, 5-hidroxitriptamina și dopamina. Ultimii doi neurotransmitatori sunt sintetizati prin procese metabolice care necesita piridoxal 5-fosfat.

În mod interesant, studiile au arătat că vitamina B A , la rândul său, influențează funcția hormonilor steroizi. [25] Piridoxal 5-fosfat se retrage la reziduurile de lizină de pe receptorii steroizi.



doxină ca descriptor generic pentru toate formele vitaminei şi *piridoxal* ca denumire banală pentru forma alcoolică a vitaminei. În 1973. IUPAC şi-a revizuit recomandările. În prezent, tenn *vitamina B* $_r$, este descriptorul aprobat pentru toate formele vitaminei, iar termenul *piridoxină* se referă la forma de alcool. Termenul *de piridoxol* nu mai este recomandat. În plus, TUPAC recomandă ca esterii de fosfat să fie numiţi *5'-fosfat de piridoxină, 5'-fosfat de piridoxal* şi *5'-fosfat de piridoxamină.* Acestea pot fi abreviate la *piridoxină 5'-P, piridoxină-P.* etc când nu apare nicio ambiguitate.

Piridoxina este disponibilă din cereale integrale, alune, porumb. carne, pasare si peste. Cu toate acestea, până la 40% din vitamina poate fi distrusă în timpul gătirii. Sursele alimentare conţin toate cele trei forme, fie în forma lor liberă, fie în forma lor fosforică . Plantele conţin în principal piridoxol şi piridoxamină, în timp ce sursele animale furnizează în principal piridoxal. Multe plante conţin şi o glicozidă de piridoxol. care este inclus în determinările conţinutului de vitamine. Deşi acest conjugat este absorbit, nu este bine folosit. [5] Acest lucru poate explica biodisponibilitatea mai scăzută a vitaminei din surse vegetale decât din surse animale.

.OH

5-O-((Jo-glicospiranosil) piridoxol

Vitamina B $_6$ este absorbită prin difuzie pasivă, în principal în jejun, şi transportată la ficat. Ficatul este un organ major de stocare (16 până la 27 mg), metabolism şi interconversie între cele trei forme. Excesul de B6 $_{este}$ oxidat la acid 4-piridoxic. Acest acid este forma primară găsită în urină, reprezentând până la 60% din vitamina B $_{A\ ingerată}$.

OH
7—OH -
OH
HO

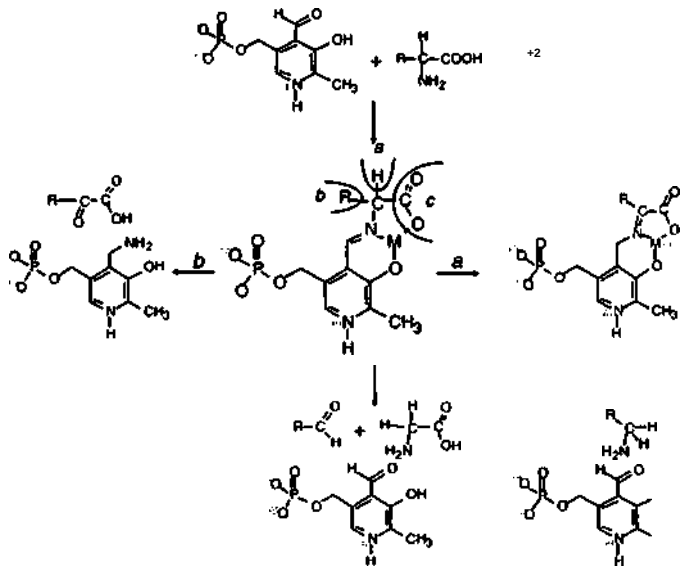
În ficat, toate cele trei forme sunt transformate în piridoxal 5-fosfat. care circulă în sânge legat de albumină.

Înainte de intrarea în celule, fosfatul trebuie defosforat . În interiorul celulelor, piridoxal kinaza refosforilează vitamina. Această kinază se găseşte în multe tipuri de celule, deşi alte enzime implicate în interconversii nu sunt exprimate în toate celulele. [125] Deşi cantităţi mari de vitamină se găsesc în ficat, muşchii conţin cantităţi mai mari sub formă de glicogen fosforilază. [126] Această vitamină B(nu este uşor disponibilă, totuşi, în timpul stărilor de carenţă." [2] "

Pyridoxal 5-phosphatc este o coenzima [128, 12] '' care indeplineste multe functii vitale in metabolismul uman. Funcţionează în transaminările şi decarboxilările pe care le suferă în general aminoacizii. De exemplu, funcţionează ca o cotransaminază în transaminarea alaninei pentru a forma acid piruvic şi ca o codcarboxilază în decarboxilarea dopa pentru a forma dopamină. Alte transformări biologice [121 ' 12,1] ale aminoacizilor în care poate funcţiona piridoxalul arc racemizare . eliminarea o-hidrogenului împreună cu un ^substituent (ic. OH sau SH) sau un y-substituent şi probabil scindarea reversibilă a ^-hidroxiaminoacizilor la compuşi glicină şi carbonil.

O deplasare electromcrică a electronilor din legături a *b.* sau *c* (vezi diagrama de mai jos) ar avea ca rezultat eliberarea unui cation (H, R'. sau COOH) şi, ulterior, ar duce la varietatea de reacţii observate cu piridoxal. Măsura în care una dintre aceste deplasări predomină asupra altora depinde de structura aminoacidului şi a mediului (pH. solvent, catalizatori, enzime şi altele). Când acest mecanism se aplică in vivo, componenta piridoxal este legată de enzimă prin fosfatul grupării hidroximetil.

Metale precum fierul şi aluminiul, care catalizează în mod semnificativ transaminaţiile nonenzimatice in vitro, probabil că o fac prin promovarea formării bazei Schiff şi menţinând planaritatea sistemului conjugat prin - formarea inelului chelat. care necesită prezenţa grupării fenolice. Acest ion de metal chelat oferă, de asemenea, un electroni suplimentar.



atom de azot heterociclic (sau grupare nitro), crescând astfel deplasările electronilor de la atomul de carbon a așa cum se arată mai sus.

Anumiți derivați de hidrazină, atunci când sunt administrați terapeutic (ex. izoniazida), pot induce o deficiență a coenzimei (piridoxal 5-fosfatc) prin inactivare prin (mecanismul de formare a hidrazonei cu grupa funcțională aldehidă. Un alt derivat de hidrazină, hidralazina, atunci când este administrat, poate cauza hipertensiune arterială control, doze similare, hipotensiune arterială, probabil ridicată) . printr-un mecanism similar care implică formarea hidrazonei.

Anemiile hipocrome cauzate de dependența de piridoxină de tip familiar răspund la terapia cu piridoxină. În mod similar, această vitamină a fost utilă în tratamentul anemiilor hipocromice sau megaloblastice care nu sunt datorate deficienței de fier și nu răspund la alți agenți hematopoietici. [2]

O revizuire realizată de Rose" [0] rezumă studiile privind efectele anumitor hormoni asupra nutriției cu vitamina B h la oameni, asupra interrelației biochimice dintre hormonii steroizi și enzimele dependente de fosfat piridoxal și asupra rolului vitaminei B în reglarea funcțiilor hipotalamus-hipofizare . Unele dintre aceste studii au implicații importante în utilizarea contracepțiilor orale. investigat ca factor care duce la o anomalie a metabolismului triptofanului. Această anomalie seamănă cu deficitul de vitamina B A din dietă și răspunde favorabil la tratamentul cu vitamina De ceva timp, există un interes clinic în relația dintre anumiți hormoni și funcția vitaminei B, deoarece a fost observată excreția urinară anormală a metaboliților triptofanului în timpul sarcinii și la pacientele cu hipertiroidism.

Metabolismul estrogenilor și triptofanului a fost studiat deoarece administrarea de estrogen duce ocazional la excreția de cantități anormal de mari de acid xanturenic, un produs metabolic al triptofanului. Această defecțiune metabolică
a fost legată de efectul inhibitor al conjugaților de estrogen sul soartă asupra unei alte căi de metabolizare a triptofanului - transaminarea chinureninei din triptofan. În consecință, formarea acidului xanturenic pare să fie în mod normal ridicată din cauza efectului său de estrogen sau a deficienței de B A.

Au fost efectuate studii in vitro pentru a determina efectul estrogenilor asupra chinureninei aminotransferazei, care analizează transaminarea B A - dcpendcnt a chinureninei în acid chinurenic. Unii conjugați de estrogeni (de exemplu, disulfatul de estradiol și sulfatul de dietilstilbestrol) interferează cu această transaminare, aparent prin inhibarea reversibilă a apoenzimei aminotransferazei. Aparent, soarta estrogenului concurează cu piridoxal 5-fosfat pentru interacțiunea cu apoenzima. În schimb, estradiolul și estrona libere nu posedă această proprietate inhibitorie.

Unele femei suferă de depresie psihică atunci când iau contraceptive orale care conțin estrogen, iar această depresie s-ar putea datora unei alte defecțiuni în metabolizarea triptofanului . conducând la 5-hidroxitriptamina (serotonină). Unele dovezi indică faptul că decarboxilarea 5-hidroxitriptofanului este inhibată (in vitro) de către conjugații de estrogen care concurează cu piridoxal fosfat pentru apoenzima decarboxilază.

Alte sisteme endocrine sunt interconectate. Atât corticosteizii, cât și hormonii tiroidieni pot crește necesarul de piridoxină și pot afecta procesele metabolice dependente de piridoxal 5-fosfat. În plus, se pare că există asocieri între vitamina B A și hormonii hipofizari anterioare care par să implice hipotalamusul. mina de 5-hidroxitripta . si dopamina. Ultimii doi neurotransmitatori sunt sintetizati prin procese metabolice care necesita piridoxal 5-fosfat.

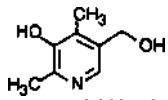
Interesant este că studiile au arătat că vitamina B 6 . la rândul său, influențează funcția hormonilor steroizi. [25] Piridoxal 5-fosfat se leagă de reziduurile de lizină de pe receptorii steroizi.

S-a propus ca reziduurile de lizină să se găsească la locul unde steroidul se leagă de receptor și unde receptorul se leagă de ADN. [2i] Astfel, piridoxal 5-fosfat scade numărul de receptori capabili să se lege cu steroizii și numărul de complexe steroizi-receptori care se leagă de ADN. Rezultatul general este scăderea expresiei ADN-ului.

PRODUSE

Clorhidrat de piridoxină, USP. Clorhidrat de piridoxină . Clorhidrat de 5-hidroxi-6-metil-3,4-piridindimetanol . vitamina B, clorhidrat, factor antidermatită de șobolan . este o substanță cristalină albă, inodoră, care este solubilă 1:5 în apă și 1:100 în alcool și insolubilă în eter. Este relativ stabil la lumină și aer sub formă solidă și în soluții acide la un pH nu mai mare de 5. pH la care poate fi autoclavat la 15 livre la 120°C timp de 20 până la 30 de minute. Piridoxina este instabilă atunci când este iradiată în soluții apoase la pH 6,8 sau mai mult. Se oxidează ușor de peroxidul de hidrogen și de alți agenți oxidanți. Piridoxina este la fel de stabilă în preparatele de vitamine mixte precum riboflavina și acidul nicotinic. O soluție apoasă 1% are un pH de 3. pK $_{U}$ | valorile pentru piridoxină, piridoxal și piridoxamină sunt 5.00.4.22. și 3,40. respectiv, iar valorile pK,,2 ale acestora sunt 8,96, 8,68, respectiv 8,05.

Deficiențele de piridoxină au fost studiate prin utilizarea de antivitamine precum 4-desoxipiridoxal. Ca și în cazul celorlalte vitamine B, deficiențele alimentare sunt rare și sunt asociate în principal cu alcoolismul. Simptomele implică pielea, sistemul nervos și eritropoieza.



4-Des oxipiridoxal

Din cauza dietelor inadecvate, unii sugari suferă de deficiențe severe ale vitaminei B $_{(}$, care pot duce la convulsii asemănătoare epilepsiei, iar convulsiile pot fi controlate prin tratament cu piridoxină. [1] Se crede că convulsiile se datorează disponibilității sub normal a sistemului nervos central.

Ms care conțin vitamina sunt leguminoase, din cauza simbiozei lor cu microorganismele.

Deoarece vitamina B din dietă este legată $_{de}$ proteine, primul pas în absorbție este eliberarea acesteia în stomac. Eliberarea este îmbunătățită de pH-ul gastric și proteazele pancreatice. Vitamina eliberată se leagă imediat de o glicoproteină, *factorul intrinsec,* secretat de celulele parietale ale mucoasei gastrice. Complexul de vitamina B^-factor intrinsec este transportat în intestine , unde se leagă de receptorii din ileon. Absorbția se face în principal printr-un proces activ, care poate fi saturat cu 1,5 până la 3/rg de vitamina B,,. Cantitățile în exces pot fi absorbite pasiv.

În celulele intestinale, complexul este rupt și vitamina Bp este absorbită în sânge, unde se leagă de transcoba lamina II, o /3-globulină, pentru

neurohormonul de sistem acid y-aminobutiric (GABA), din decarboxilarea acidului glutamic, care este efectuat de coenzima piridoxal 5-fosfat.

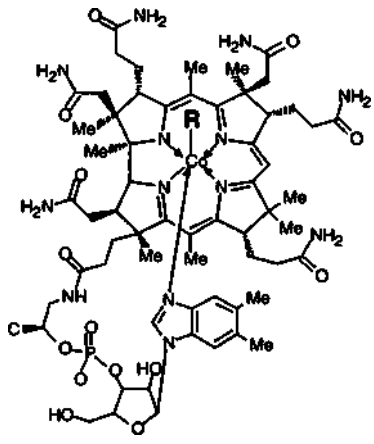
Clorhidratul de piridoxina este indicat in tratamentul si prevenirea deficitului de vitamine. De asemenea, este aprobat pentru administrarea concomitentă cu izoniazidă și cicloserina pentru a le reduce toxicitatea. Administrarea concomitentă de clorhidrat de piridoxine și levodopa nu este recomandată. Decarboxilarea levodopei în dopamină în periferia [7] este crescută de piridoxină, astfel încât mai puțină levodopa ajunge la sistemul nervos central.

Neuropatia periferică poate apărea după ingestia de doze mari de piridoxină. Dozele de 2 g/zi pot produce parestezii si altera proprioceptia. [1 ' 1] Unele studii sugerează că doza necesară poate fi de până la 50 până la 500 mg/zi. Simptomele pot crește de fapt timp de câteva săptămâni după întreruperea tratamentului cu piridoxină, un fenomen numit *coasting.* [132]

cobalamina*

Vitamina B $_{I2}$. cianocobalamina, apare în natură ca un cofactor care inițial a fost izolat ca cianocobalamină și vitamina B12i> (hidroxocobalamină). În aprilie 1948. Riekes et al. [1] """ izolat din fracții hepatice active clinic, cantități mici dintr-un compus cristalin roșu care a fost, de asemenea, foarte eficient în promovarea creșterii *Lactobacillus lactis.* Acest compus a fost numit *vitamina Bu.* și în doze unice de la 3 până la 6/eg. a produs activitate hematologică pozitivă la pacienţii cu anemie pernicioasă addisoniană. Dovezile indică faptul că activitatea sa este comparabilă cu cea a factorului extrinsec al lui Castle și că poate fi stocată în ficat.

Vitamina B $_{J3}$ se găsește în procesele comerciale de fermentare a antibioticelor, cum ar fi cele ale *Streptomyces griseus. S. olivaceus. S. aureofaciens.* canalizare, milorganic. si altele . Unele dintre aceste fermentații furnizează o sursă comercială de vitamina B| $_{2}$. Surse alimentare excelente sunt carnea, ouăle, fructele de mare, lactatele și produsele fermentate. Sinteza de novo a vitaminei B $_{(2}$. cu toate acestea, este restrânsă la microorganisme . Animalele depind de sinteza florei intestinale sau. la fel ca la om, de consumul de produse de la animale pe care gudronul a obținut deja vitamina B $_{I2}$. Singurul produs alimentar de plante.



distribuție. În ficat, vitamina este transformată în formă activă și stocată ca atare. Până la 90% din vitamina (5 până la 11 mg) este stocată în ficat. Vitamina Bu este excretată prin bilă și suferă o reabsorbție extinsă.

În biosinteza coenzimelor"" derivate din vitamina B, $_2$. cobaltul este redus de la un trivalcnt la unul monovalent înainte ca liganzii anionici organici să fie atașați la structură. Cele două tipuri de cobamidă care participă ca coenzime în metabolismul uman sunt adenozilcobamidele și melilcobamidele. Aceste coenzime îndeplinesc funcții vitale în izomerizarea metihnalonală-succinalc și în metilarea homocisteinei la metionină.

Mctilcobalamina este forma principală a coenzimei din plasmă, iar 5-deoxiadenozilcobalamina este forma principală în ficat și alte țesuturi. Sistemul enzimatic metilmalonil-CoA mutaza necesită 5'-deoxiadenozileobamidă: acest sistem enzimatic catalizează transformarea mctylmalonil-CoA în succinil-CoA, care este calea majoră a metabolismului propionil-CoA. Propionil-CoA din metabolismul lipidic trebuie procesat prin această cale de succinil-CoA pentru a intra în ciclul acidului citric Krebs pentru a fi fie convertit în y-oxaloacetal. conducând la gluconeogeneză sau oxidat aerob la CO_2, cu producere de ATP. Metilarea homocisteinei pentru a forma metionină necesită metilcobalamină și este catalizată de o transmetilază care necesită, de asemenea, acid 5-mclhylletrahidrofolic și FAD redus. [1, 6]

Un deficit de vitamina B, $_2$ duce la anemie. Anemia pernicioasă se datorează lipsei factorului intrinsec. Simptomele implică sisteme care au celule care se divid rapid și sistemul nervos. Herbert și Das [1 "'] au trecut în revistă rolurile biochimice ale vitaminei B; și acid folie în hematopoiează și alte dezvoltări celulare. Aceștia subliniază faptul că vitamina B12 $_{și}$ acidul folic sunt esențiale pentru creșterea și proliferarea normală a tuturor celulelor umane. Vitamina B_{12} funcționează, de asemenea, pentru a menține mielina în întreg sistemul nervos. Deficiența vitaminei citrice duce la anemie megaloblastică care implică sinteza ADN sub normal. Interferența cu sinteza ADN-ului are ca rezultat incapacitatea celulelor de a se maturiza corespunzător. Aceste simptome sunt ușor inversate prin suplimentarea cu vitamina B_{12}: afectarea nervilor este totuși ireversibilă. S-a postulat că deteriorarea mielinei rezultă din niveluri scăzute de 5'-adenozie Imcth ionine cauzate de un deficit de metionin sin tetază. [157] Majoritatea deficiențelor de vitamina B_{12} se datorează malabsorbției (lipsa factorului intrinsec, alcoolism) sau nevoii crescute (sarcină). S-a postulat că deficiența de vitamina B_{12} este în mare măsură o deficiență condiționată de acid folic
cauzată de transformarea sub normală a acidului 5-melhyltctrahidrofolic în acid tctrahidrofolic (THFA) prin reacția homocisteină metil transferază dependentă de Bin și absorbția celulară defectuoasă a 5-metil-THFA în vitamina B_{12} deficiență. Această așa-numită ipoteză capcană mctyl-THFA pare să raționalizeze un mecanism de patogeneză a anemiei megaloblastice în vitamina B_{12}, iar investigațiile continuă să ofere dovezi care susțin această raționalizare.

Dozele mari de vitamina B_{12} nu sunt asociate cu toxicitatea. Au apărut rare reacții anafilactice și diaree ușoară, deși vitamina B_{12} terapia a implicat evenimente adverse care rezultă mai mult din problemele de rezolvare a bolii tratate (de obicei anemie megaloblastică) decât din dozele mari de B_{12} folosite. De exemplu, după terapia B_{12} pentru anemie megaloblastică, hipokaliemia gravă a rezultat din cerința crescută de potasiu pentru eritropoieză. [eu "']

PRODUSE

Cianocobalamina, USP. Cianocobalamina, vitamina B_{12}. este o substanță care conține cobal produsă de obicei prin creșterea unor organisme adecvate sau obținută din ficat. Apare sub formă de cristale roșu închis sau o pulbere amorfă sau cristalină . Forma anhidră este foarte higroscopică și poate absorbi aproximativ 12% Waler. Un gram este solubil în aproximativ 80 ml de apă. Il este solubil în alcool dar insolubil în cloroform și în eter.

Vitamina B_{12} își pierde aproximativ 1,5% din activitate pe zi când este păstrată la temperatura camerei în prezența acidului ascorbic: vitamina B_{12}, (hidroxocobalamina) este foarte instabilă (complet inactivată în prima zi). Această pierdere de activitate este însoțită de eliberarea de cobalt și pierderea culorii. Stabilitatea mai mare a vitaminei B_{12} este atribuită rezistenței crescute a legăturii dintre cobalt și azotul benzimidazol de către cianuri. Energia de rezonanță neobișnuită este imputată complexului cobal-cianură, dând o sarcină pozitivă atomului de cobalt și, prin urmare, întărind legătura Co-N. Acţiunea de protecţie a anumitor rexicte ale vitaminei B_{12} faţă de acidul ascorbic şi sarea sa de sodiu este. fără îndoială, datorită prezenței cuprului și fierului. Sărurile de fier protejează vitamina B_{12} în concentrație de 0,001%. Cataliza distrugerii oxidative a ascorbatului de către fier este bine cunoscută. La expunerea la aer, extractele de ficat care conțin B_{12} își pierd cea mai mare parte din activitatea B_{12}, în 3 luni. Cel mai favorabil pH pentru un amestec de cianocobalamină și acid ascorbic pare să fie 6 până la 7. Niacinamida poate stabiliza soluțiile apoase parenterale de cianocobala min și acid folic la un pH de 6 până la 6,5: este. cu toate acestea, instabil în soluția complexului B. Cianocobalamina este stabilă în soluții de sorbitol și glicerină, dar nu și în dextroză sau zaharoză.

Soluții apoase de vitamina B_{12} sunt stabile la autoclavare timp de 15 minute la 121°C. Este aproape complet inactivat în 95 de ore de hidroxid de sodiu 0,015 N sau acid clorhidric 0,01 N. Cianocobalamina este cea mai stabilă la pH 4,5 până la 5,0 și este stabilă într-o mare varietate de solvenți.

Hidroxocobalamina, USP. Hidroxocobalamina. dihidroxid de cobinamidc, fosfat dihidrogen (ester) mono(sare interioară), 3'-ester cu 5,6-dimetil-l-«-n-ribofuranozil- bcnzimidazolc. vitamina B_{12h}, este cianocobalamina în care grupa CN este înlocuită cu o grupă OH. Se întâmplă ca întuneric

cristale roșii sau o pulbere cristalină roșie care este puțin solubilă în apă sau alcool și practic insolubilă în solvenții organici uzuali. În condițiile obișnuite, în absența ionilor de cianură, numai forma hidroxo a cobalaminei este izolată din surse naturale. Are proprietăți bune de depozit, dar este mai puțin stabil decât cianocobalamina.

Cianocobalamină Radioactive Cobalt ^Co) Capsule, USP. Capsulele de cianocobalamină „Co conțin cianocobal amină în care unele dintre molecule conțin cobalt radioactiv (^{57}Co). Fiecare microgram din acest preparat de cianocobalamină are o activitate specifică de nu mai puțin de 0,02 MBq (0,5 ^tCi). USP avertizează că, la efectuarea calculelor dozei, ^{trebuie} corectată jumătate de radioactivă radioactivă . 270 de zile.

Cyanocobalamin ^{SJ} Co Solution, USP. Soluția de cianocobala min $^{s'Co}$ are aceeași potență, doză și utilizare ca cele descrise în Capsule de cobalt radioactiv de cianocobalamină (^{57}Co), USP. Este o soluție limpede, incoloră până la roz, care are un interval de pH de la 4,0 la 5,5.

Capsule de cobalt radioactiv de cianocobalamină (^Co), USP. Capsulele de cianocobalamină „Co" sunt omologul capsulelor de cianocobalamină „Co în funcție de potență, dozare și utilizare. Ele diferă doar prin timpul de înjumătățire radioactiv, care este de 5,27 ani.

Soluție de cobalt radioactiv de cianocobalamină (^Co), USP. Soluția de cianocobalamină „Co are aceeași potență , doză și utilizare ca capsulele de cianocobalamină „Co. Este o soluție limpede, incoloră până la roz, cu un interval de pH de la 4,0 la 5,5.

Aceste patru preparate trebuie să fie etichetate „Atenție – Material radioactiv" și „Nu utilizați după 6 luni de la data standardizării".

Concentrat de cobalamină, USP. Concentrat de cobalamină . derivate din culturi de *Streptomyces* spp. sau a altor microorganisme producătoare de cobalamină, conține 500 *pg* de cobalamină per gram de concentrat. Un complex de cianocobalamină-tanat de zinc poate fi utilizat ca formă de depozit pentru eliberarea lentă a cianocobalaminei atunci când este administrată prin injecție.

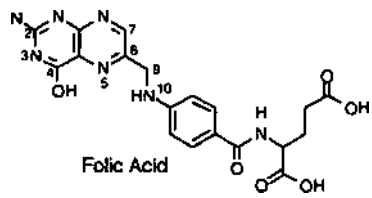
Sunt disponibile produse comerciale care conțin extract de ficat pentru uz oral și parenteral. Extractul de ficat este testat pentru a con-

păstrează 10 până la 20 *pg* de activitate de cianocobalamină per ml. Extractul de ficat brut conține 2 *pg de* activitate per ml.

Vitamina B, $_2$ cu factor intrinsec este un amestec a cărui potență se exprimă în unități orale de activitate hematopoietică. O unitate nu are mai mult de 15 *pg de* activitate de cianocobalamină. Factorul intrinsec este obținut din stomacul uscat de porc , pilor sau duoden. O unitate nu conține mai mult de 300 mg de produs uscat.

Acid folic

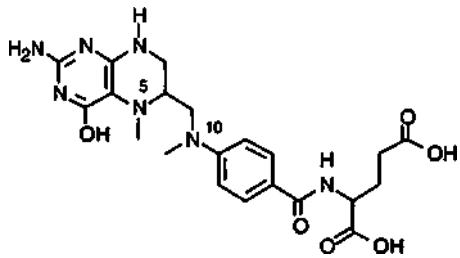
La începutul anilor 1940. RJ Williams et al. $^{1,9-140}$ a folosit termenul de *acid folic* pentru a se referi la o vitamina care apare în frunzele și frunzele de spanac, din latinescul pentru frunză *(folium).* Anterior , se numea *vitamina M* și *vitamina B $_v$* . De atunci, acidul folic a fost găsit în zer, ciuperci, ficat, drojdie, măduvă osoasă, soia și făină de pește, toate acestea fiind surse alimentare excelente. Structura (diagrama sec) a fost dovedită prin sinteză în multe laboratoare (de exemplu, vezi Waller et al. $^{141-142}$).

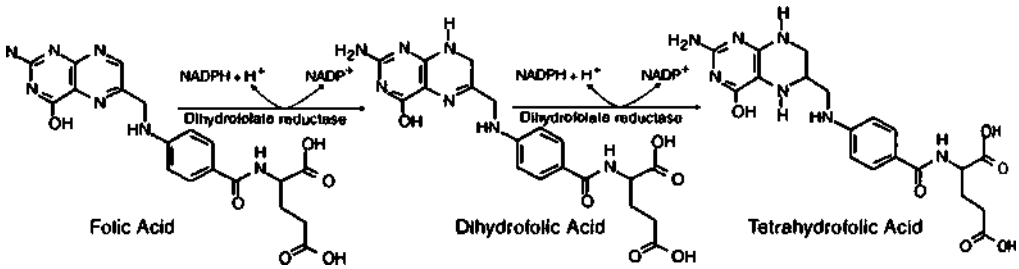


Acidul folic este un derivat de pteridină (inelele A și B constituie sistemul heterociclic pteridin) sintetizat de bacterii din GTP, acid p-aminobenzoic și acid glutamic. Conform . structura acidului folic este compusă din trei moictici: fragmentul pteridin derivat din GTP. fragmentul de acid *p*-aminobenzoic și fragmentul de acid glutamic. (Sulfonamidele antibacteriene [vezi Capitolul 8| concurează cu acidul p-aminobenzoic și, prin urmare, interferează cu sinteza bacteriană a acidului folic.) Oamenii nu pot sintetiza acid folic.

La om, acidul folic alimentar trebuie redus metabolic la THFA pentru a-și exercita acțiunile biochimice vitale. Această reacție, care are loc prin acidul dihidro folic intermediar, este catalizată de o reductază. Acest sistem enzimatic reductază a fost implicat ca catalizator în ambele etape de reacție - reducerea acidului folic și reducerea acidului dihidrofolic. Coenzima THFA este convertită în alți cofactori prin analizarea azotului N-10 și/sau N-5.

Aceste coenzime derivate din acid folic participă la multe reacții importante, inclusiv conversia homocys teinei în metionină, sinteza glicinei din serină, sinteza purinei (C-2 și C-8). și metabolismul histidinei.





N5 - CHj N5 - metiltetrahidrofolic
N5 - cho N5-formiltetrahidrofolic (acid folinic)
N'° -CHO /V ,0 -formiltetrahidrofolicacid
N5-IO =CH— **wS-'O-Metenil tetrahidrofolicacid**
N5-IO —CHJ— **/vs-iQ-Methytenetetrahidrofblic pj5** —
CH=NH **/ys.Formiminotatrahidrofolicacid**
N 5 — CHJ-OH **^.HydcQxytgirahydcQfQiicacKj**

Cel mai critic transfer „un-carbon" implicat în sinteza ADN-ului necesită A^TV'^metilen-THFA ca coenzimă de metilare responsabilă pentru transformarea acidului uridilic în acid timidilic. Interesant este că unii antagonişti ai acidului folic utili în chimioterapia cancerului (de exemplu, metotrexatul (vezi Capitolul l2()) interferează cu sinteza ADN-ului prin inhibarea acestei etape de metilare. [14]'

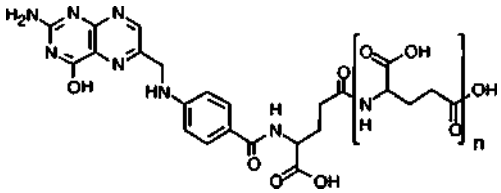
Există o relaţie fundamentală între metabolismul acidului folic şi vitamina B t2 . Reducerea metilen-THFA la 5-metil-THFA este în esenţă ireversibilă; prin urmare, există o singură cale pentru regenerarea THFA din 5-metil-THFA. THFA este regenerat prin transferul grupării metil dependente de B12 de la 5-metil-THFA la homocistină . Această interrelaţie biochimică a fost implicată în etiologia anemiei megaloblastice (vezi discuţia corespunzătoare la vitamina Bu [1]'*).

PRODUSE

acid folic, USP. **Acid folic. /V-(((((2-amino-4-hidroxi-6-pteridinil)metil]amino]benzoil) (acid glutamic, acid pteroil glutamic (Folacine. Folvite), apare sub formă de pulbere galbenă sau galben - portocalie, care este doar uşor solubilă în apă <1 mg/100 mL). (1:66) în apă, soluţiile apoase de acid folic sau sarea sa de sodiu sunt stabile la oxigenul din aer, chiar şi în timp prelungit 6. Prezenţa extractelor de ficat are un efect stabilizator la niveluri de pH mai scăzute decât sunt posibile sărurile de fier nu afectează în mod semnificativ stabilitatea soluţiilor de avid folic . piridox-ine. Acest efect dăunător poate fi depăşit în mare măsură prin includerea a aproximativ 70% zahăr în amestec.**

Acidul folic din alimente este distrus mai uşor prin gătit decât celelalte vitamine solubile în apă. Aceste pierderi variază de la 46% la halibut la 95% la cotletele de porc şi de la 69% la conopidă la 97% la morcovi.

Acidul folic apare în dietă ca pteroilpoliglutamaţi care trebuie hidrolizaţi la monoglutamaţi înainte de absorbţie . Hidroliza este catalizată de pteroil-y-glutamil car boxy-peptidază. găsit în membrana mucoasei intestinale . Monoglutamaţii sunt absorbiţi activ în jejun şi duodenul superior. Această absorbţie este sensibilă la pH şi este facilitată de condiţiile uşor acide întâlnite în aceste regiuni. Vitamina este transportată sub formă de monogluta, legată de albumină.



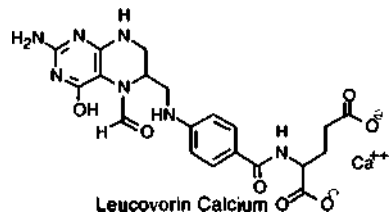
n = 1 = acid pteroilglutamic
n = 6 = acid pteroilpoliglutamic

Deşi mucoasa din aceste regiuni posedă dihidrofolat reductază, majoritatea reducerilor şi metilării au loc în ficat. THFA este distribuit în toate ţesuturile, unde este stocat ca poliglutamaţi. Derivatul A/'-metil este principala formă de transport şi depozitare în organism. Corpul stochează 5 până la IO mg, aproximativ 50% în ficat. Calea majoră de eliminare a vitaminei este excreţia biliară sub formă de (derivat V'-metil. Are loc o reabsorbţie extinsă. Se găsesc doar urme în urină. Dozele mari care depăşesc limita de reabsorbţie tubulară duc totuşi la cantităţi substanţiale în urină.

Ca şi în cazul vitaminei Bn, deficienţele de acid folic rezultă în principal din malabsorbţie sau alcoolism. Nu există anomalii neurologice asociate cu deficitul de acid folic. Anemia megaloblastică rezultată nu se poate distinge de cea cauzată de vitamina B 12 , deoarece ambele vitamine sunt implicate în etapa biochimică critică. Acidul folic poate corecta anemia cauzată de deficitul de vitamina Bu, dar nu are niciun efect asupra leziunilor neurologice. Astfel, în preparatele fără prescripţie medicală se găsesc doar cantităţi mici.

Acidul folic administrat la adulţi sănătoşi în doză zilnică de 15 mg timp de o lună a dus la tulburări gastrointestinale (inclusiv anorexie, greaţă şi durere) şi efecte asupra sistemului nervos central (inclusiv tulburări de somn, vise vii, stare generală de rău, iritabilitate şi excitabilitate crescută). [144]

Leucovorin Calciu, USP. **Leucovorin calciu. Acid M4-H(2-amino-5-formil.4.5.6,7.8-hexahidro-4-oxo-6-pteridinil)metil]amino(benzoilJ-L-glutamic, sare de calciu, 5-formil-5.6.7,8-tetrahidrofolat de calciu, folinat de calciu, gălbui sau inodor) . pulbere care este insolubilă în alcool şi foarte solubilă în apă.**



Acest produs este utilizat în chimioterapie concomitent cu inhibitori de dihidrofolat reductază pentru a preveni deteriorarea - celulelor normale. Nu este indicat pentru utilizare în deficienţe de acid folic.

Acid ascorbic

Semnificaţia istorică a vitaminei C a fost rezumată elocvent de eminentul chimist şi farmacist medicinal profesor Ole Gisvold. iar următorul citat direct din ediţia a 7-a a acestui manual este o introducere adecvată la semnificaţia acidului ascorbic în chimia medicinală şi biochimia de bază:

> **Boala scorbut, care acum este cunoscută ca o afecţiune datorată deficienţei de acid ascorbic din dietă, are o semnificaţie istorică considerabilă." [15] De exemplu, în războiul dintre Suedia şi Rusia (cel mai probabil marşul lui Carol al XII-lea în Ucraina în iarna 1708-1709), aproape toţi soldaţii armatei suedeze au fost opriţi de progresul scorbutului de către o boală a scorbutului. ace Indienii irochezi i-au vindecat pe oamenii lui Jacques Cartier în iarna 1535-1536 în Quebec, dându-le un ceai preparat dintr-un copac veşnic verde. Mulţi dintre oamenii lui Champlain au murit de scorbut când au iernat lângă acelaşi loc în 1608-1609. a jucat un rol important în prevenirea scorbutului. Se cunoaşte oarecum că marinarii din călătoriile lungi pe mare au fost supuşi ravagiilor scorbutului, iar marinarii erau deseori denumiţi „tei".**
>
> **Holst şi Frolich,' [46] în 1907. au demonstrat pentru prima dată că scorbutul poate fi produs la cobai O condiţie comparabilă nu**

poate fi produsă la șobolani

Deși Waugh și King"' [1] " [2] (1932) au izolat vitamina C cristalină din sucul de lămâie și au arătat că este factorul antiscorbutic al sucului de lămâie, Szent-Gyorgyi [153] a izolat aceeași substanță din ardei în 1928. în legătură cu studiile sale biologice de oxidare-reducere. La acea vreme, el nu a reușit să-i recunoască proprietățile vitaminice și l-a raportat drept acid hexuronic, deoarece unele dintre proprietățile sale semănau cu cele ale acizilor de zahăr. Hirst și colab.' [M] a sugerat că formula corectă ar trebui să fie una dintr-o serie de posibili izomeri tautomenc și a oferit dovada de bază că formula general acceptată acum este corectă. Prima sinteză a acidului i-ascorbic (vitamina C) a fost anunțată aproape simultan de Haworth și colab.'" și Reichstein' [16] în 1933. De atunci, acidul ascorbic a fost sintetizat în mai multe moduri diferite.

Această vitamină este acum mai cunoscută ca acid ascorbic datorită caracterului său acid și eficacității sale în tratamentul și prevenirea scorbutului. Caracterul acid se datorează celor doi hidroxili enolici: hidroxilul C-3 are o $_{valoare}$ pK de

4.1. iar hidroxilul C-2 are un pKa $_{de}$ 11,6. Sarea de sodiu monobazică este forma obișnuită de sare (de exemplu, ascorbat de sodiu. USP).

HO

HO*»/

HO OH

Acid ascorbic

Acidul ascorbic poate fi sintetizat de aproape toate organismele vii . plante și animale: dar primate, cobai. liliecii și alte specii nu pot produce această vitamină. Consensul este că organismelor care nu pot sintetiza acidul ascorbic le lipsește enzima microzomală hepatică t-gulonolactonă oxidaza . care catalizează etapa terminală a procesului de biosinteză. Sato și Udenfricnd [1] " au rezumat studiile despre biosinteza acidului ascorbic la mamifere și baza biochimică și genetică a incapacității unor specii de a sintetiza vitamina. Deoarece liumanii sunt una dintre puținele specii de animale care nu pot sintetiza acidul ascorbic, vitamina trebuie să fie disponibilă ca componentă alimentară.

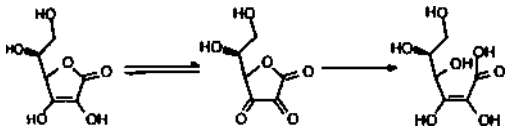
Acidul ascorbic îndeplinește funcții metabolice importante.dovadată de manifestările severe ale deficienței sale la om. Această vitamină este implicată în hidroxilările metabolice în numeroase procese metabolice importante (de exemplu, sinteza steroizilor și a neurotransmițătorilor și în metabolismul colagenului și al medicamentelor). Acidul ascorbic a fost, de asemenea, implicat ca fiind important în alte procese critice de oxidare-reducere în metabolismul uman.

Deși acidul ascorbic este un agent reducător eficient și antioxidant, funcțiile biochimice ale acestei vitamine nu sunt bine înțelese. Este controversat să se considere acidul ascorbic un agent antiviral, dar unii oameni de știință susțin că acidul ascorbic tailandez este un remediu eficient sau de prevenire a „ răcelilor comune." Un studiu oferă unele dovezi că ucidul ascorbic pare să ajute organismul să se recupereze de infecțiile virale printr-un mecanism indirect asupra sistemului imunitar al organismului. [60] Acidul ascorbic a primit, de asemenea, atenție ca posibil agent anticancerigen. În studiile de cultură celulară, acidul ascorbic, atât singur, cât și în combinație cu ionii de cupru, este toxic selectiv pentru celulele canceroase de melanom."' [1]

PRODUSE

Acid ascorbic, USP. Acid ascorbic, vitamina C. I- acid ascorbic (Acid cevitamic. Ccbionc). apare ca în timp sau cristale sau pulbere ușor galbene. Este inodor și. la expunerea la lumină, se întunecă treptat. Un gram se dizolvă în aproximativ 3 ml de apă și în aproximativ 30 ml de alcool. O soluție apoasă 1% are un pH de 2,7. Soluțiile apoase nu sunt foarte stabile. Acidul ascorbic din astfel de preparate se oxidează, în special în condiții aerobe. Oxidarea la acid dehidroascorbic este urmată de scindarea hidrolitică a lactonei. Efectul pH-ului asupra degradării aerobe a soluțiilor apoase de acid ascorbic a fost studiat de diverși cercetători. Rogers și Yacomeni"" au descoperit că rata de degradare arată un maxim aproape de pH 4 și un minim aproape de pH 5,6. În plus, dacă se dezvoltă un preparat de acid ascorbic cu un pH inițial între 5 și 5,6

aciditatea la depozitare, rata de degradare va crește pe măsură ce pH-ul scade: de aceea, se recomandă un pH inițial în intervalul 5,6 până la 6.



Ascorbic Acid

Acid dehidroascorbic 2,3—Diketo —L— acid gulonic

Sursele alimentare de acid ascorbic includ citrice, până la matoes. si cartofi. Deși sursele unor produse comerciale sunt măceșele și citricele, majoritatea acidului ascorbic este preparat sintetic.

Acidul ascorbic este ușor absorbit printr-un proces activ. Dozele mari pot satura acest sistem, limitând cantitățile absorbite. Odată absorbit, este distribuit în tot țesutul. Vitamina este metabolizată în acid oxalic înainte de excreție. Acidul-2-sulfatul ascorbic este, de asemenea, un metabolit găsit în urină. Dozele mari au ca rezultat excreția unor cantități substanțiale de acid ascorbic nemodificat. Acidificarea rezultată a urinei este baza pentru majoritatea efectelor adverse ale vitaminei.

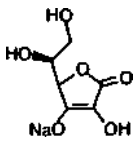
Dozele mari de vitamina C (acid ascorbic) pot duce la efecte renale, osoase, hematologice și gastrointestinale.' [2] Calculii renale datorate oxalatului sau uratului rezultă din excreția renală sporită a acestor compuși în prezența dozelor mari de vitamina C. S-a observat o eliberare crescută de calciu și fosfor din oase. Efectele hematologice includ o absorbție crescută a fierului nonhemc fără creșteri semnificative ale rezervelor totale de fier din organism. Diareea, probabil ca urmare a unui efect osmotic, a fost raportată după doze mari, iar tabletele de acid ascorbic care se găsesc în esofag pot provoca eroziune locală. În cele din urmă, sa demonstrat că acidul ascorbic interferează cu o serie de teste de laborator datorită capacității sale de a acționa ca agent reducător și de a interfera cu testele redox colorimetrice.

Vitamina este indicată pentru tratamentul și prevenirea deficienței de acid ascorbic. Deși scorbutul apare rar . este observată la vârstnici, sugari, alcoolici și consumatori de droguri. Acidul ascorbic (dar nu sarea de sodiu) este frecvent administrat cu metanaminc pentru a îmbunătăți eficacitatea acestui agent antibacterian. Deoarece acidul ascorbic crește chelarea fierului de către deferoxamină, este utilizat în tratamentul toxicității cronice a fierului. De asemenea, este un adjuvant util în tratamentul methemoglobinemiei.

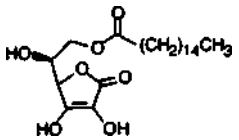
Injecție cu acid ascorbic, USP. Injecția cu acid ascorbic este o soluție sterilă de ascorbat de sodiu care are un pH de 5,5 până la 7,0. Se prepară din acid ascorbic cu ajutorul hidroxidului de sodiu, carbonatului de sodiu sau bicarbonatului de sodiu . Poate fi utilizat pentru injectare intravenoasă: acidul ascorbic este prea acid pentru acest scop.

Ascorbat de sodiu, USP. Ascorbatul de sodiu este o pulbere cristalină albă care este solubilă 1: 1,3 în apă și insolubilă în alcool.

Ascorbil Palmitate, NF. Palmitatul de ascorbil, palmitatul (esterul) acidului ascorbic este esterul acidului palmitic C-6 al acidului ascorbic. Apare sub formă de pulbere albă până la alb-gălbui, care este foarte puțin solubilă în apă și în uleiuri vegetale. Este liber solubil în alcool. Acidul ascorbic are proprietăți antioxidante și este un sinergist foarte eficient pentru antioxidanții fenolici precum propylgallatc. hidrochinonă, catecol și acid nordihidroguaiaretic, când sunt utilizate pentru a inhiba râncezirea oxidativă



Sodium Ascorbate

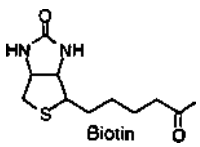


Ascorbyl Palmitate

în grăsimi, uleiuri și alte lipide. Esterii acidului gras cu catenă lungă ai acidului ascorbic sunt mai solubili și mai potriviți pentru utilizare cu lipide decât acidul ascorbic.

Biotina

Biotina a fost descoperită, izolată și identificată structural în anii 1930. Anterior, era cunoscută și sub numele de vitamina H. De atunci, sa observat că cantități mici de biotină pot fi detectate la aproape toate animalele superioare. Izomerul D posedă toată activitatea. Cele mai mari concentrații au fost găsite în ficat, rinichi, ouă și drojdie, ca complex insolubil în apă. Cantități considerabile se găsesc atât libere, cât și sub formă complexă în legume, cereale și nuci. Lucerna, fasolea, spanacul și iarba sunt surse bune ale acestei vitamine.



Biotin

Microorganismele sintetizează biotina din acidul gras acid oleic. Procesul de biosinteză implică numeroase reacții complexe care rămân să fie mai bine înțelese. Etapa finală de reacție necesită formarea heterociclului de sulf, dar sursa sulfului nu este încă cunoscută.

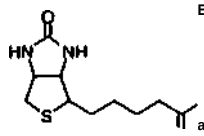
Deși se știe că această vitamină îndeplinește funcții metabolice esențiale la om, necesarul nutrițional minim nu a fost stabilit deoarece a fost dificil de cuantificat cantitățile de vitamină puse la dispoziție de microorganismele intestinale. Cu toate acestea, stările de deficiență se pot dezvolta ca urmare a hrănirii prelungite cu cantități mari de albuș de ou crud. Oul crud, în timp ce conține avidină, o proteină care complexează biotina și minimizează absorbția acesteia din tractul gastrointestinal. Simptomele deficitului de biotină includ dermatită, hiperestezie și glosită.

Biotina îndeplinește funcții metabolice vitale în procese importante de carboxilare sub formă de carboxibiotină, care este în combinație cu o carboxilază, așa cum este reprezentat mai jos.

Biohn-cnzymc + HCO) *

CO_2 —biotină—enzimă + ADP + Pi

Oxigenul pentru scindarea ATP este derivat din bicarbonat și apare în Pi.



Enzimă

Enzima COj-Biotină

Preparatele purificate de acetil-CoA carboxilază conțin biotină (1 mol de biotină la 350.000 g de proteină (cnzymcl). Acesta catalizează prima etapă în sinteza palmitatului după cum urmează:

CH,COSCoA + HCO, + ATP <^->

OOCCH-COSCoA + ADP + Pi

De asemenea, biotina pare să fie asociată intim în carboxilarea de către /3-metilerotonil-CoA carboxilază, propionil-CoA carboxilază, piruvat carboxilază și mctylmalo-nyloxalacetic transcarboxilază.

Biotina este, de asemenea, unită într-o legătură amidă cu gruparea c-amino a unui rest de lizină al carbamil fosfat sintetazei (CPS) pentru a forma biotină-CPS. care participă cu două ATP-uri. HCOf. și glutamina în sinteza carbamil fosfatului. Aceasta are loc în pas, după cum urmează:

1. Biotină CPS + ATP + HCO/ — anhidridă fosforică carbonică biotină-CPS (CPA biotină-CPS) + ADP
2. CPA biotină-CPS — OOC-biotină-CPS + Pi
3. „OOC-biotină-CPS + glutamină « H_2 NOC-biotină-CPS + ATP « biotină-CPS + carbamil fosfat + ADP

Carbamil fosfatul participă la metabolizarea uminoacizilor și la sinteza unor acizi nucleici.

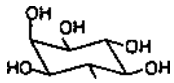
Biotina este absorbită ușor din tractul gastrointestinal. Corpul pare incapabil să rupă sistemul inelar fuzionat imidazolidinc și tctrahidrotiophcnc. Biotina apare în urină, predominant ca moleculă nemodificată. Doar cantități mici din metaboliții biotină sulfoxid și bisnorbiotină apar în urină.

CONSIDERAȚII DIVERSE

Unele componente dietetice sunt dificil de caracterizat ca factori nutriționali esențiali în metabolismul uman, deoarece organismul poate produce acești compuși din alte componente dietetice. (Luați în considerare vitamina D și acidul nicotinic, care sunt discutate mai sus.) Vitamina D și acidul nicotinic, totuși , sunt considerate în general printre vitaminele clasice. Mai mult, nu există un consens clar cu privire la necesitatea inozitolului, colină și acidului p-aminobenzoic. Cu toate acestea, astfel de componente ale dietei îndeplinesc funcții metabolice importante: de aceea, urmează o scurtă caracterizare a acestora.

Inozitol. Inozitol. l.2,3,5-tr«s4,6-ciclohexanchcxol. i-inozitol. mezo-inozitol (mio-inozitol, factor antialopccia de șoarece), este preparat din surse naturale, cum ar fi lichiorurile abrupte și este disponibil în cantități comerciale limitate. Este o pulbere cristalină albă care este solubilă în apă 1:6 și în alcool diluat. Este ușor solubil în alcool, solvenții organici obișnuiți și uleiuri fixe. Este stabil în condiții normale de depozitare.

Inozitolul este unul dintre cei nouă izomeri *cis-trans diferiți ai* hexahidroxiciclohexanului și i se atribuie de obicei următoarea configurație:



Inozitol

Inozitolul a fost găsit în majoritatea țesuturilor vegetale și animale. A fost izolat din cereale, alte părți ale plantelor, ouă, sânge, lapte, ficat, creier, rinichi, mușchi al inimii și alte surse. Concentrația de inozitol din frunze atinge un maxim cu puțin timp înainte ca fructele să se coacă. Surse bune ale acestui factor sunt fructele, în special citricele. [1] '' [1] si boabe de cereale. Inozitolul apare liber și combinat în natură. În plante, este prezent în principal ca acid fitic binecunoscut, care este inozitol hexafosfat. De asemenea, este prezent în fracțiunea fosfatidică a soiei ca glicozidă. La animale, mare parte din el apare liber.” [4] Inozitolul sub formă de fosfoinozitide este aproape la fel de larg distribuit ca inozitol, iar unele dintre aceste forme sunt mai active nielabolic. Fosfatidilinozitolul (monofosfoinozitidc) este cea mai răspândită dintre inozitide, iar restul principal de acid gras este acidul gras.

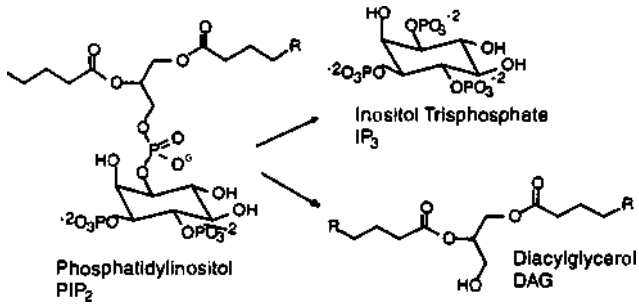
Fosfoinozitidele servesc ca forme de depozitare pentru mesagerii secundari. Fosfoinozitidele compun doar o fracțiune minoră (2-8%) din lipidele din membranele celulare, dar ele pot fi transformate în cel puțin trei molecule mesager intracelulare: acid arahidonic, inozitol 1,4,5-trifosfat (IP) și 1,2-diacilglicrol (DAG). Funcțiile derivaților acidului arahidonic sunt discutate în capitolul 24. IP, eliberează calciu intracelular, iar DAG este un cofactor esențial în activarea protein kinazei C.”' [5]

Legarea multor hormoni diferiți, ncurotranstniters. iar factorii de creștere la suprafața celulei au ca rezultat activarea sistemului receptor de polifosfoinozitide. „* Legarea de receptorul specific activează enzima fosfolipaza C prin intermediul unei proteine G. Fosfolipaza C transformă fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat (PIP ;) în IP, iar DAG. IP, eliberează ion de calciu. care, la rândul său, afectează multe răspunsuri celulare în celulele țintă.

IP, este, de asemenea, convertit în inozitol 1.3.4.5-tetrakisfosfalc (IP_4). IP. 1 acționează și ca mesager intracelular, rezultând un aflux de calciu extracelular. IP, este convertit Ui IP, (1.3.4). care este defosforilat treptat la inozitol 1,4-difosfatc. inozitol 1-fosfat, apoi inozitol. Inozitolul este apoi încorporat în DAG pentru a forma fosfatidil inozitol (PI). PI este fosforilat secvenţial pentru a forma fosfatidilinozitol 4-fosfatc (PIP) şi PIP.

DAG-ul lansat are mai multe soarte posibile. Poate fi convcrted la PI. după cum sa menționat, sau poate fi hidrolizat în continuare pentru a elibera componenta acid arahidonic. DAG în combinație cu ionul de calciu stimulează protein kinaza C. Prin fosforilarea proteinelor, kinazele reglează multe activități celulare . Ciclul este finalizat prin fosforilarea DAG la acid fosfatidic, care la rândul său este transformat în PI. Sistemul complet rămâne de înțeles pe deplin. Derivații de fosinozitol ciclici par a fi, de asemenea, mesageri secundari .

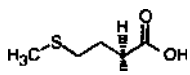
Inozitolul este un factor de creștere pentru o mare varietate de linii celulare umane în cultura de țesut. Il este considerat o caracteristică



componentă sau lichid seminal, iar conținutul este un indice al activității secretorii a veziculelor seminale.

Se acumulează dovezi că inozitolul va reduce nivelul crescut de colesterol din sânge. Aceasta, la rândul său, poate preveni sau atenua depunerile de colesterol în intima vaselor de sânge la oameni și animale și. prin urmare, să fie de valoare în ateroscleroză. Inozitolul a fost, de asemenea, considerat un agent lipotrop. Deoarece oamenii pot sintetiza inozitol, necesitatea acestuia ca cerință nutrițională nu a fost dovedită. [2]

Metionină, USP. O dietă adecvată ar trebui să furnizeze metionina necesară pentru metabolismul normal la om. Metionina este considerată un aminoacid esențial la om. Este precursorul biosintezei S-adenosilnietioninei, care este o coenzimă de metilare importantă implicată într-o varietate de metilări (de exemplu, N-metilarea norepi- nefrinei pentru a forma epinefrină și O-metilarea catecolaminelor catalizate de catcol-O-mctyltransfraces). Adenosilmctionina participă, de asemenea, la metilarea fosfatidiletanolaminei pentru a forma fosfatidilcolină, dar această cale nu este suficient de eficientă pentru a furniza toată colina necesară animalelor



superioare: prin urmare, este necesară o disponibilitate alimentară adecvată a colinei. [2]

Colina. Colina este o componentă a multor biomembrane și fosfolipide plasmatice. Sursele alimentare includ ouăle. Tish, ficat, lapte și legume.

NH2

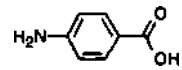
Methionine

Aceste surse furnizează colină în primul rând ca lecitină fosfolipidă. Lecitina este hidrolizată la glicerofosforilcolin de către mucoasa intestinală înainte de absorbție. Ficatul eliberează colina. Linia Cho poate fi biosintetizată de oameni; în consecință, nu poate fi considerată o adevărată vitamină. Biosinteza implică metilarea etanolaminei. Grupările metil sunt furnizate de metionină sau printr-o reacție care implică vitamina B12 și acid folic. Prin urmare, deficiențele pot apărea numai dacă toți donatorii de metil sunt excluși din dietă.

Utilizările terapeutice ale colinei depind de funcțiile sale fiziologice.

Deoarece este implicat în formarea fosfolipidelor plasmatice, este folosit ca agent lipotrop pentru a atenua infiltrarea grasă a ficatului, ciroza. A fost utilizat, în doze mari, în anumite afecțiuni ale sistemului nervos central (de exemplu, diskinezie tardivă, demență prescnilc) deoarece este un precursor al acetilcolinei. Colina servește și ca donor de metil în unele reacții după ce este transformată în betaină.

Acid p-aminobenzoic, USP. Acidul p-aminobenzoic (PABA) a fost menționat ca o componentă biosintetică a acidului folic în bacterii, dar organismele mamifere superioare nu pot sintetiza acidul folic din precursorii săi. Cu toate acestea. PABA pare să îndeplinească anumite funcții metabolice la unele animale. La începutul anilor 1950, PABA a fost raportat a fi un factor esențial în creșterea și viața normală a puiului.



acid p-aminobenzoic

De la aceste dezvoltări originale în acest domeniu, au fost făcute diverse revendicări [67] pentru valoarea cromotrică a PABA la șobolani. șoareci, pui, nurci și oameni. Problema acromotriciei nutriționale este una complexă care poate implica mai mulți factori vitaminici sau asemănători vitaminelor și este complicată de sinteza și absorbția din tractul intestinal a mai multor factori produși de bacterii.

PABA este o substanță albă, cristalină, care apare pe scară largă în regnurile vegetale și animale. Apare atât liber cât și combinat [16 "] și a fost izolat [1 *'*'] din drojdie, din care este un constituent natural. Este solubil 1:170 în apă și l: 8 în alcool și liber solubil în alcali.

Se crede că PABA joacă un rol în formarea melaninei și că influențează sau catalizează activitatea tirozinei. [17] „Inhibă distrugerea oxidativă a epinefrinei și stilbestrolului, contracarează înroșirea blănii atribuită hidrochinonei la cal și șoareci, prezintă activitate antisulfanilamidc și contracarează efectele toxice ale carbarsonculuí și altor fenilarsonați pentavalenti. [171]

Când se administrează fie parenteral, fie în dietă animalelor experimentale. PABA îi protejează împotriva infecțiilor de tip epidemic sau de tifos murin, altfel letal. Febra cu pete din Munții Stâncoși și boala tsutsugamushi. [172] Aceste boli au fost tratate clinic cu cele mai încurajatoare rezultate

prin menținerea nivelurilor sanguine de 10 până la 20 mg/100 ml pentru febra petală a Munților Stâncoși și boala tsutsugumushi. Modul de acțiune al PABA în tratamentul acestor boli pare a fi mai degrabă rickettsiostatic decât ricketsicid, iar mecanismele de imunitate ale gazdei depășesc în cele din urmă infecția.

PABA pare să funcționeze ca o coenzimă în conversia anumitor precursori în purine. [173] A fost sugerat ca o protecție solară eficientă ca o soluție de 5% în alcool etilic 55 până la 75% pe zonele pielii expuse excesiv la soare. [17, 1]

Semnificația istorică a efectului PABA asupra acțiunii antimicrobiene a sulfonamidelor și sulfonelor a fost revizuită de Anand. [175]

REFERINȚE

1. Alb. A., et al.: Principles of Biochemistry, a 6-a ed. New York. McGraw-Hill. 197«. p. 1320. 1333. 1362.
2. Americană : Evaluări de medicamente. al 3-lea cd. Littleton, MA. 1977. p. 175.
3. Codul reglementărilor federale. Secțiunea 101.9. 1977.
4. Funk. CJ: J. Physiol. 44:50. 1912.
5. Drummond. JC: Biochim. J. 14:660. 1920.
6. McColhim. EV. și Davis. M.: J. Biol. Chern. 19:245. 1914.
7. McCollum, EV, și Davis, M.: J. Biol. Client. 21:179, 1915.
8. De Luca, LM: Vitunt. Homi. 35:1. 1977.
9. Chvtil. F.. und Ong. DE: Vitam Norm. 36:1. 197«.
10. Lup. G.: Nutr. Apoc. 51:81. 1993.
11. Blomhoff. R.: Nmr. Apoc. 53:S13. 1994.
12. Snell. DA. și colab.: J. Am. Chern. Soc. 77:4134, 4136. 1955,
13. Fierbinte. NA: Science 103:581. 1946.
14. Arens. JF. și van Dorp. DA: Nature 157:190. 1946.
15. Arens. JF. și van Dorp, DA: Reel Trav. Cuvânt. 65:338, 1946, 16. Isler. O.. și colab.: Helv. Cuvânt. Acta 30:1911. 1947.
17. BlomhotT. R. și colab.: Physiol. Înghețа. 71:951. 1991
18. Blomhoff. R.. și colab.: Science 250:399, 1990.
19. Lup. G.: Phvsiol. Înghețа. 64:873. 1984.
20. Wolf.G.: Nutr. Înghețа. 49:1. 1991.
21. Ong. DE; Nutr. Înghețа. 52:S24. 1994.
22. Sheard. NF. și Walker. WA: Nutr. Înghețа. 46:30. 1988.
23. Carr, FH și Price. EA: Biochim. J. 20:497. 1926.
24. Ganguly. J.: Biochimia vitaminei A. Boca Raton. FL. CRC Press, 1989. p. eu.
25. Goodman. PS. și colab.: J. Biol. Chim. 242:3543. 1967.
26 Goodman. DS. și colab.; Science 149:879. 1965.
27. Mănușă. J.: Vitam. Horm. (Leipzig) 18:371, 1960.
28. Pett, LB: J. Uh. Clin. Med. 25:149. 1939.
29. Hecht. S.. și Mandelbaum, J.: JAMA 112:1910. 1939.
30. McLean. F.. și Budy. A.: Vitam. Horm. 21:51. 1963.
31. Verde. J.: Vitam. Horm. 20:485. 1962.
32. Meyers, D. G„ și colab.: Arch. Intern. Med. 156:925-935. 1996.
33. Melhus. H..Cl al.: Ann. Intern. Med. 129:770-778. 1998.
34. Ummer. EJ, și colab.: N. Engl. J. Med. 31,3:837-841. 1985.
35. Rothman, K. J„ și colab.: N. Engl. J. Med. 333:1369-1373.
36 Wald. G.: Nature 219:800. 1968.
37. Morton. RA: Handb. Sens. Phvsiol. 7 (Pt h:33, 1972.
38. Kliger, DS și Menger. El.': Acc. Chim. Res. 8:81. 1975.
39. Hubbel. WL: Acc. Chim. Res. 8:85. 1975.
40. Miere. B.. și colab.: Acc. Chim. Res. 8:92. 1975.
41. Abrahamson. EW: Acc. Chim. Res. 8:101. 1975.
42. Williams. TP: Acc. Chim. Res. 8.107. 1975.
43. Hecht. S.: Am. Șase. 32:159. 1944.
44. Alb. A., et al.: Principles of Biochemistry. 6lh cd. New York. McGraw-Hill. 1978. p. 1173-1178
45. Barry. RJ. Canada. eu ' J. și Rando, RR J. Biol. Chetn. 264: 923L 1989.
46. Saari. JC. și Bredbcrg. L.: Biopltys. Acta 716:266. 1982.
47. Lup. G.: J. Nutr. Biochim. 1:284-289. 1990.
48. DeLuca. LM: FASEB J. 5:2924-2933. 1991.
49. Utd.M.. și Chambon.P : Trends Biochem. Sei. 17:427-433.1992.
50. Gottardi. MM. Umph. W. W„ Shalinskv. DR e! aL: Cancer Res. 38:85. 1996.
51. Mangelsdorf. D. J. și colab.: Nature 345:224. 1990.
52. Lup. G.: Nutr. Apoc. 51:81. 1993.
5. 3. Dawson, M. !... Elstner. E.. Kizaki. M.. și colab.: Blood 84:446. 199–1
54. Kurie. J. M.. Lee. JS. Grifon. T. și colab.: Clin. Cancer Res. 2:287. 1996.
55. Tu. VC și colab.: Cell 67:1251. 1991.
56. Willett. M. D . și colab.: Nutr. Res. 52:S53. 1994.
57. Ross. AC. și Tcrnus. M. EJ Am. Data. conf. univ. 93:1285.1993.
5. 8. Orfan. J. E.. Ehlert. R.. și Gollnick. H.: Drugs 34:4 59. 1987.
59. Klingman. A.M. și colab.. J. Am. Acad. Dermatol. 15:836. 1986.
60. Weiss. J. S. și colab.: JAMA 259:527. 1986.
61. Informații despre produs: Soritane. Ntitlcv. NJ. Roche Pharmaceuticals. 2001.
62. Miller. W. H.. Jakubowski. A.. Tong. W. P_. el al.: Blood 85:3021. 1995.
63. Asselineau. D.. Cavey. MT., Shnnt. B.. et al.: J. Invest. Dermatol. 98:128. 1992.
64. Gotthards. M. M.. Bischoff. E. D.. Shirley. M A., et al.: Cancel Res. 56:5566. 1996.
65. Sala. R. W.: Inphanna Weekly 965:9. 1994.
66. Chandraratnu. R AS: Br. J. Dermatol. 135:18. 1996.
67. AHFS Drug Information 2000. Bethesda. MD. Societatea Americană a Farmaciștilor de Sisteme de Sănătate, 2000. p. 3275.
68. Mcllanb). E.: Lancet 1:407. 1919.
69. Huldschinsky. K.: Dtsch. Med. Wochenschr. 45:712. 1919.
7 0. Bikie. D. D.: Sei. Med. 2:57-58. 1995.
71. DeLuca. H. D.: Nutr. Astăzi 28:6-11. 1993.
72. Bhattacharyya. M. H . nnd DeLuca. H. F.: Biochim. Biophy5. 160: 58. 1974.
73. Holtck. MF: J. Invest. Dermatol. 77:51. 1981.
74. Makin. G.. Lohnes. D.. Byford. V.. și Jones. G.: Biochim. J 26? 173. 1989.
75. Reddy. G. S.. și Tsemg. K. Y. Biochemistry 28:1763. 19X9
76. Fraser. D. R.: Uncet 345:KM-107. 1995.
77. Marcus. R.: În Hardman. JG. și Limbird. L. E- (eds.l. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. lOcd New York. McGraw-Hill. 2001. Cap. 62. pp. 1715-1744.
78. Yagci. A.. Wemer. A.. Murer. H.. și Bilbcr, J.: Pflügers Arch. 422: 211. 1992.
79. Suda. T., și colab.: Biochemistry 9:1651. 1970,
80. Lowe. K. E.. și Normnn. AW: Nutr. Rev. 50:138-147, 1992
81. Sjoden, GOJ, Lindgren, L. U. și DeLuca. H. F.: Os. 6231, 1985.
82. Informații despre produs: Hectorol. Bone Care International. .Madison. WI. 1999.
83. Takchashi. F.. Finch. JL. Denda. M. și colab.: Am. J. Kidnev Dis. 30. 105. 1997.
84. Geisman. T. A. și Crout. DH G.: Chimie organică oiSccotulaty Plant Metabolism. San Francisco. Freeman-Cooper, 1996. p. 292
85. Tulpina. MA, și colab.: J. Am. Chim. Soc. 69:869, 1947.
86. Demole. V.. și colab.: Iadul. Chtm. Fapte 22:6 1939.
87. Cariere. P.. și Bussmann. G.: Helv. Chim. Acta 23:1137. 1940
88. Weber. F. și colab.: Biochem. Biophys. Res. comun. 14:1 1964
89. Bieri. J. G. și Farrell. P. M.: Vitam. Homi. 34:3 1976.
90. Asociația Medicală Americană: Evaluări zilnice. al 3-lea cd. Mnlcton. MA. 1977. p. 101-1 186-1
91. Williams. R. J.: Nutriția împotriva bolii. New York. Pitnun Pub lishing. 1971. p. 148.
92. Williams. R. J. și Kalita. D. K.: A Physician's Handbook on Ont» molecular Medicine. Noul Canaan. CT. Editura Keats. 1977. p. 64 [pentru mai multe informații],
93. Williams. R. J.: Physician's Handbook ol Nutritional Science» Springfield. IL. Charles C Thomas. 1978 (recenzie generală],
94. Gryglewski. R. J.: Trends Pharmacol. Set. 1:164. 1980.
95. Geisinan.TA, si Cniut. DH G.: Chimia organică a metabolismului secundar al plantelor. San Francisco, Freeman-Cooper, 1969. pp 291-311.
96. . Esmon. C. T„ Sadowski, JA, și Suttie, J. W.: J. Biol. Chem. i^ 4744-4788, 1975,
97. Stenflo. J..ct al.; Proc. Natl. Acad. Sei. I JSA 71:2730-2733.1974
98. Nelscstuen. JL, Zytkovicz, T. H. și Howard. J. B.: J. Biol Client. 249:6347-6350, 1974.
99. Stenflo. J.: Thmmb. Hcmost. 10.109-121. 1984.
100. Van Hisbcrgh, V. W. M.. ei al.: Blood 64:444-451. 1985.

101. Dahlbäck. B.. şi Sienflo. J.: Proc. Natl. Acad. Sei. U. SA 78: 2512-2516. 1981.
102. Suttie. JW: FASEB J. 7:445-452. 1993.
103. Sadowski. JA, el al.: Structura şi mecanismul de activare a antagoniştilor vitaminei K. În Poller. L. şi Hirsh. J. (eds.). Anticoagulante orale . Londra. Arnold. 1996.
104. Olson. R. E. si Sutiie. JW: Vitam. Hoon. 35:59-108. 1977.
105. Dowd. P. şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 113:7734-7743. 1991.
106. Dowd. P. şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 114:7613-7617, 1992.
107. Sokoll. LJ şi Sadowski. JA: Am. J. Clin. Nutr. 63:566-573. 1996.
108. Dowd. P., şi colab.: Science 269:1684-1691. 1995.
109. Preţ. PA şi Baukok S. A.: J. Biol. Chern. 255:11660-11663. 1980.
110. Schüle. R.. şi colab.: Cell 61:497-504. 1990.
111. Ducy. P., şi colab.: Nature 382:448-452. 1996.
112. Lou. G. şi colab.: Nature 386:78-81. 1997.
113. Nakano. T. şi colab.: J. Biol. Chim.27O;57O2-57O5. 1995.
114. Hauschka. P. V.. ct al.: Biochcm. Biophys. Res. comun. 71: 1207-1213. 1976.
115. Shanahan. CM. şi colab.: J. Clin. Invest 93:2393-2403. 1994.
116. Kulman. JD: Natl. Proc. Acad. Şase. U. SA 94:9058-9062. 1997.
117. Din Palma. JR. şi Ritchie. DM: Da. Rev. Pharmacol. Toxi- col.17:133-148, 1977.
118. beri. M. H.. şi Berkow. R. (eds.): The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. a 17-a ed. Staţia Whitehouse. NJ. Laboratorul de cercetare Merek . 1999. p. 42-45.
119. Aporturi dietetice de referinţă pentru vitamina A. Vitamina K. Arsenic. Bor. Crom. Cupru. Iod. Fier. Mangan. Molibden. Nichel. Siliciu. Vanadiu şi zinc. Consiliul pentru alimentaţie şi nutriţie. Academia Naţională de Ştiinţe. Institutul de Medicină. Washington. DC. Presa Academiei Naţionale . 2001.
120. Isler. O.. şi Wiss. O.: Vitam. Horm. 17:35-87. 1959.
121. Kig. T. E. şi Strong. F. M.: Science 112:562. 1950.
122. Aihadeff. L.. şi colab.: Nutr. Apoc. 42:33-40. 1984.
123. Warburg. O.. şi creştin. J.: Naturwissenschaften 20:688. 1932.
124. McKenney. JM. şi colab.: JAMA 271:672-677. 1994.
125. Gyorgy. P.: Vitamina. Horm. 20:600. 1962.
126. Cobum. S. P.. şi colab.: Am. J. Clin. Nutr. 48:291. 1988.
127. Negru. AL şi colab.: J. Nutr. 108:670. 1978.
128. Brauslein. A. E: Enzymes 2:115. I960.
129. Tu. K.. şi Snell. E.: J. Am. Chern. Soc. 76:637. 1954.
130. Trandafir. DP : Vitamine. Horm. 36:53. 1978.
131. Schaumburg. H..et al.: N. Engl. J. Med. 309:445-448. 1983.
13. 2. Pare. G. J. şi Bredesen. D. E. Neurology 35:1466-1468. 1985.
133. Riekes. E. L.. ct al.: Science 107:397. 1948.
134. Smith. E. L.: Nature 162:144. 1948.
135. Ellis. B_M el al.: J. Pharm. Pharmacol. 1:60. 1949.
136. Herbert. V.. şi Das. K. C.: Vitam. Horm. 34:1. 1976.
137. Scon. JM. et al.: Cancel 2:234. 1981.
138. Scurt. RM (cd.): Drug Facts and Comparisons January:25. 2(XX).
139. Williams. RJ, et ul.: J. Am. Chern. Soc. 63:2284. 1941.
14. 0. Williams, RJ, şi colab.: J. Am. Chern. Soc. 66:267. 1944.
141. Waller. CW. el al.: J. Am. Chern. Soc. 70:19. 1948.
142. Angier, RG, şi colab.: Science 103:667. 1946.
143. Montgomery. JA: Medicamente pentru bolile neoplazice. În Wolff. EU (ed.). Burger's Medicinal Chemistry.ed. a IV-a. New York. John Wiley & Sons. 1979, p. 602-604.
144. Vânător. R.. şi colab.: Lancet I(7637):6l-63. 1970.
145. Schick. B.: Science 98:325. 1943.
146. Holst. A. şi Frölich. T.: J. Hyg. 7:634. 1907.
147. Waugh. WA şi King. CC: Science 75:357. 630. 1932.
148. Waugh. WA şi King. CC: J. Biol. Chern. 97:325. 1932.
149. Svirbely. JL. şi Szent-Gyorgyi. A.: Nature 129:576. 609. 1932.
150. Swirbelly. JL şi Szent-Gyorgyi. A.: Biochetina. J. 26:865. 1932.
151. Swirbelly. JL. şi Szent-Gyorgyi. A.: 27:279, 1933.
152. Tillmans. J. şi colab.: Biochem. Z. 250:312. 1932.
153. Sf. Gheorghe. A.: Biochcm. J. 22:1387. 1928.
154. Hirst. EL. şi colab.: J. Soc. Chern. Ind. 2:221. 1933.
155. Haworth. WN. şi colab.: J. Chern. Soc. 2:1419. 1933.
156. Reichstein. T.: La naiba. Cuvânt. Acta 16:1019. 1933.
157. Castel. P.. şi Udenfriend. S.: Vitam. Horm. 36:33. 1978.
158. Williams. RJ: Manualul medicului de ştiinţă nutriţională. Câmp de primăvară . IL, Charles C Thomas. 1978. p. 94.
159. Avery GS: Tratamentul medicamentos: principii şi practică de farmacologie şi terapie clinică. Littleton. MA, Grupul de Ştiinţe Publicaţii. 1976. p. 865.
160. Bram. S.. el al.: Nature 284:629. 1980.
161. Manzella. JP. şi Roberts. NJ: J. Immunol. 123:1940. 1979.
162. Rogers. AR. şi Yacomeni, JA: J. Pharm. Pharmacol. 23:2185. 1971.
163. Nelson. EK. şi Keenan. GL: Science 77:561. 1933.
164. Anderson. RJ, şi colab.: J. Biol. Chern. 125:299. 19.38.
165. Majestuos. PW, şi colab.: Science 234:1519. 1986.
166. Nishizuka. Y.: Science 225:1365. 1984.
167. Emerson. GA: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 47:448. 1941.
168. Diamond, NS: Science 94:420. 1941.
169. Rubbo. SD. şi Gillespie. JM; Nature 146:838. 1940.
170. Wisonsky. WA, şi colab.: J. Am. Chern. Soc. 63:1771. 1941.
171. Teren de nisip. JH şi Hamilton. CR: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 78: 109, 1943.
172. Yeomans. A.: Am. Prof. Pharm. 13:451. 1947.
173. Shive. W.. el al.: J. Am. Chern. Soc. 69:725. 1947.
174. Avery. GS: Tratamentul medicamentos: principii şi practică de farmacologie clinică şi terapie. Littleton. MA. Grupul de Ştiinţe Publicaţii. 1976. p. 345.
175. Anand. N.: Sulfonamide şi sulfone. În Wolff. M. E(«l.(. Burger's Medicinal Chemistry. Ed. a IV-a. Port 2. New York. John Wiley & Sons. 1979. p. I.

CAPITOLUL 27

O introducere în chimia medicinală a plantelor medicinale

JOAN M. BEALE, JR.

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, aproximativ 80% din populația lumii folosește medicamente pe bază de plante ca parte a rutinei normale de îngrijire a sănătății. [1] Statele Unite nu fac excepție. În Statele Unite, medicamentele pe bază de plante reprezintă segmentul cu cea mai rapidă creștere a comerțului cu farmacii. [3] Automedicația cu ierburi se întinde pe toate nivelurile educaționale și de bunăstare. Cetățenii în vârstă, precum și persoanele tinere, conștiente de sănătate, folosesc ierburi într-un ritm incredibil. Motivele pentru utilizarea plantelor sunt multe și cu siguranță nu pot fi enumerate pe deplin aici. Posibil, utilizatorii de plante doresc să-și asume controlul asupra propriilor nevoi de îngrijire a sănătății. Poate că sistemul de îngrijire a sănătății mare, „impersonal ” este neplăcut pentru mulți, iar aceștia apelează la medicamente pe bază de plante ca alternativă. Pacienții pot fi înstrăinați de medicii din ce în ce mai ocupați, care au mai puțin var de cheltuit cu ei, și pot apela la medicamente pe bază de plante pentru că simt că pot obține un anumit control.

Evident, dacă oamenii vor folosi plantele medicinale ca parte a rutinei lor de îngrijire a sănătății, trebuie să afle despre ierburi și ce fac. Nu există nicio îndoială că un factor major care afectează utilizarea plantelor medicinale este publicitatea care vizează cu succes anumite populații, cum ar fi tinerii profesioniști sau vârstnicii. O astfel de publicitate este o simplă pseudoștiință. dar extravaganța sa este un mare factor de atracție. Reclamele pe bază de plante transmit adesea o atitudine conform căreia auto-medicația este sigură și eficientă, iar acest lucru îi face pe oameni să se simtă bine și ca și cum nu ar avea nevoie de medicul care tocmai le-a văzut timp de 5 minute. De asemenea, oamenii tind să creadă că produsele naturale sunt în mod inerent mai bune decât medicamentele sintetice. Medicamentele naturale conțin cumva „forța vitală” care le va îmbunătăți sănătatea. Aceasta este de fapt o credință în principiul vitalismului, pe care Wöhler l-a infirmat în 1828? Tyler pune această problemă în termeni clari: „Dacă vine într-o folie termocontractabilă, cutie sigilată cu siguranță. sau într-o sticlă cu un capac sigur pentru copii. nu este recoltată proaspăt de pe pământ. Este un produs industrial manufacturat, indiferent de câte flori împodobesc ambalajul, indiferent de câte ori eticheta invocă cuvântul „natură””. [4]

Cu siguranță, costul asistenței medicale nu poate fi trecut cu vederea atunci când se iau în considerare motivele interesului pentru formele alternative de medicină. Majoritatea medicamentelor pe bază de plante sunt mult mai puțin costisitoare decât medicamentele eliberate pe bază de rețetă. Există totuși un pericol în automedicația cu medicamente pe bază de plante. Vechea zicală că „cel care încearcă să se autodiagnostiqueze are un prost pentru medic” devine foarte potrivită cu plantele medicinale. Când se eliberează medicamente pe bază de rețetă, un pacient are acces la informațiile disponibile de la medic sau farmacist. Acest lucru nu este adesea cazul medicamentelor pe bază de plante. În Statele Unite, instruirea profesioniștilor din domeniul sănătății în utilizarea plantelor medicamentele au fost aproape inexistente de ani de zile. Prin urmare, utilizatorii de plante sunt lăsați la dispozițiile lor în ceea ce privește alegerea, siguranța și calitatea plantei alese.

Până în 1882? un număr de medicamente au fost monografiate și descrise în *Farmacopeea Statelor Unite.* Ginseng, de exemplu, a fost în mod clar caracterizat ca un medicament și ar putea fi etichetat și descris pacienților ca atare. Astăzi, Food and Drug Administration (FDA) numește ginseng, în mod legal, un „aliment pentru consumul de băuturi”. În afara Statelor Unite, este obișnuit să găsiți ginseng recomandat pentru multe afecțiuni medicale diferite? La momentul *Farmacopeei Statelor Unite din 1882* și la începutul anilor 1900, farmaciștii erau bine instruiți în utilizare. pregătirea și distribuirea plantelor medicinale și ar putea sfătui pacienții cu privire la selecția lor pe bază de plante. Acesta nu este întotdeauna cazul astăzi.

Eforturile complicate de reglementare care au început în 1906 și continuă astăzi sunt bine descrise de Tyler? Un grup de ierburi fuseseră respinsă de Legea Federală pentru Alimente, Medicamente și Cosmetice din 1938 și amendamentele Kefauver-Harris din 1962. Majoritatea furnizorilor de ierburi au presupus că aceste ierburi vor continua să fie vândute cu indicațiile de pe etichetă – cu alte cuvinte, comercializate ca medicamente. FDA a declarat că toate aceste medicamente care au fost recunoscute ar fi considerate greșite și vor fi supuse confiscării dacă vreo afirmație de eficacitate nu ar fi în conformitate cu evaluările a 1 din 17 grupuri de evaluare a medicamentelor care au funcționat între 1972 și 1990. pe etichetă. FDA a atribuit trei categorii în care ierburile au fost plasate. Categoria I' (eficientă) conține doar câteva medicamente pe bază de plante selectate. Acestea sunt în mare parte laxative, cum ar fi scoarța de cascară și frunza de senna (deși, după cum subliniază Tyler, sucul de prune este exclus). Categoria II (nesigură sau ineficientă! conținea 142 de plante medicinale, iar categoria III (dovezi insuficiente pentru a judeca) conține 116. Așa cum se aplică plantelor și, de fapt, întreaga clasificare OTC, hotărârile FDA au fost dăunătoare și neștiințifice.

În cea mai mare parte, producătorii de plante au hotărât să nu fie strict de FDA și doar au eliminat informațiile specifice bolii sau afecțiunii din ltibels și au continuat să vândă ierburile ca alimente sau suplimente nutritive. În ceea ce privește utilizarea plantelor medicinale ca aditivi alimentari, FDA a menținut o listă de substanțe „recunoscute în general ca sigure” (lista GRAS)? Lista conține aproximativ 250 de ierburi, în principal legate de utilizarea lor în băuturi și gătit și ca aditivi alimentari. Lista, desigur, nu conține referiri la ierburi ca medicamente.

În 1990. Legea privind etichetarea și educația nutrițională a impus o etichetare consecventă, bazată științific, pentru toate alimentele procesate. Medicamentele pe bază de plante erau încă lăsate în limb. În cele din urmă, în 1994. Legea privind sănătatea și educația privind siguranța alimentară a inclus medicamentele din plante în definiția suplimentelor alimentare. Actul asigură accesul consumatorilor la suplimentele de pe piață, atâta timp cât acestea sunt sigure și permite mențiuni de structură și funcție pe etichetă. În ciuda tuturor acestor eforturi legislative, medicamentele pe bază de plante au fost retrogradate pe raftul de băcănie ca suplimente alimentare. Se vând cu puține sau fără instrucțiuni. iar publicul nu are nicio modalitate de a constata puritatea, standardizarea sau legitimitatea utilizării pentru care este vândut produsul. Într-adevăr, există mai multe informații pe eticheta unui tub de pastă de dinți decât pe o sticlă de medicament pe bază de plante. Companiile de producție pe bază de plante depun eforturi pentru a -îmbunătăți produsele în acest sens, dar mai este un drum lung de parcurs. Până când se pot face teste pentru a demonstra că ierburile sunt sigure și eficiente, probabil că acestea vor rămâne în circumstanțele lor actuale .

Timp de mulți ani, chimia medicinală a fost asociată cu o știință numită *farmacognozie,* [1,1] un curs de studiu al plantelor cu utilizări medicinale și tehnici analitice pentru detectarea ingredientelor active. Farmacognozia a fost o știință importantă, deoarece multe dintre produsele farmaceutice utilizate în tratamentul bolilor sunt descoperite prin studiul pistelor etnobotanice și cercetările de laborator. Acest curs de studiu a oferit farmaciștilor pregătirea necesară pentru a înțelege, recomanda și consilia cu privire la plante. Astăzi, farmacognozia nu mai este necesară în majoritatea școlilor, iar majoritatea farmaciștilor și medicilor practicanți au puține înțelegeri despre plante.

Plantele medicinale nu se aseamănă cu orice altceva care apare în capitolele acestei cărți. Deși sunt, fără îndoială, medicamente (un fapt pe care mulți vânzători de ierburi îl vor contesta), nu sunt substanțe pure. Într-adevăr, majoritatea preparatelor pe bază de plante conțin mulți constituenți diferiți. Complexul Ephedra, sau *Ma lovirea,* este un simpatomimetic care conține cinci sau șase derivați diferiți de /3-fenetilamină. Cel puțin una dintre acestea. (+)-norpseudoefedrina. este un compus din Lista IV . Conținutul de alcaloizi" [1] " [1] " variază foarte mult în preparatele comerciale care conțin efedra. Într-un studiu, pentru un singur produs, variații de la lot la lot ale conținutului de (-)-efedrine. (+ (-pseudoefedrina și (-)-metilefedrina au depășit 180.250. și, respectiv, 1.000%.." Conținutul total de alcaloizi dintre 20 de produse a variat între 0,0 și 18,5 mg/unitate de dozare, iar discrepanțe au fost expuse între conținutul etichetat și alte măsurători efective [au] descoperit că nivelul total al 192 alcătuiesc . a variat de la 0,3 la 56 mg/g de efedra [1] -' .

Spre deosebire de situația cu efedra, în multe cazuri pur și simplu nu avem idee ce fac componentele. Constituenții unor medicamente din plante par să funcționeze sinergic și nu pot fi separați fără pierderea activității preparatului. Preparatele din plante sunt cel mai adesea folosite ca amestecuri brute și nu sunt standardizate sau analizate pentru conținutul principiului (principiilor) activ(i). Prin urmare, chimia plantelor medicinale nu poate fi tratată în același mod ca cea a. cuvânt. un antibiotic pur sau un blocant al canalelor de calciu. Chimia medicinală a acțiunilor, interacțiunilor și efectelor secundare ale produselor pe bază de plante este complexă și dificil de evaluat clinic și chimic. Frecvent, unii dintre compuși prezenți într-o plantă dată poate fi identificată, dar este posibil să nu existe o modalitate evidentă de a corela structura chimică cu funcția. Adesea, evaluarea relațiilor structură-funcție cu produsele pe bază de plante implică multe ghiciri.

CE ESTE O PIRBĂ?

O plantă este o substanță de origine vegetală care, în funcție de dorințele cuiva, poate fi folosită în scopuri culinare sau medicinale." Evident, unele sunt mai potrivite pentru utilizări culinare decât cele medicinale, dar majoritatea substanțelor din plante au o anumită utilizare medicală identificabilă. După cum sa menționat în secțiunea anterioară, o plantă tipică poate conține zeci de compuși diferiți, așa că rareori a fost rar să fie complet separată într- o parte atât de avantajoasă. inactivați medicamentul într-un amestec de plante, unii compuși pot întări pe alții și viceversa. În relativ puține cazuri, ingredientul activ al unei plante a fost izolat, a fost testat în detaliu, iar plantele sunt utilizate în formă brută, nu ar trebui să fie analizate greșit. Dimpotrivă, este esențial, dar nu se face suficient de des.

PURITATEA ȘI STANDARDIZAREA PLANTELOR

În Statele Unite, chestiunile legate de puritatea plantelor și de adulterare au fost neglijate de ani de zile. Deoarece plantele medicinale nu sunt reglementate în Statele Unite în același mod în care sunt în alte țări, presiunea de a asigura standardizarea de la lot la lot și de a elimina adulteranții plantelor a fost mai puțin decât optimă. În literatura de specialitate au fost raportate cazuri [în] care mai multe sticle de plantă cumpărată în aceeași locație au avut concentrații diferite de ingredient activ. Efedra și ginseng-ul sunt exemple notabile. Un alt exemplu este echi nacea. Această plantă este ocazional alterată cu o plantă care arată foarte asemănătoare cu *Eehinacea angustifolia,* dar nu are nicio activitate a echinaceei. Piese de plante, tigăi pentru insecte. solul etc. pot fi toate adulterante. Din fericire. presiunea asupra industriei producătoare de ierburi a determinat o creștere semnificativă a efectului de screening și standardizare a ierburilor pentru comerț. Posibil, metode simple de cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC) ar putea fi utilizate pentru a verifica calitatea plantei dacă s-ar lua timp pentru a le obține. O cromatogramă ar putea fi furnizată cumpărătorului pentru a arăta puritatea plantei. Cu toate acestea, amintiți-vă că o plantă este un material brut care conține mulți compuși activi farmacologic.

O PIRBĂ ESTE UN DROG

În ciuda reglementărilor, un preparat din plante posedă proprietățile unui medicament, deși unul ușor în multe cazuri, și ar trebui tratat ca atare. 1t este activ farmacologic. Interacționează cu medicamentele prescrise. Afectează sănătatea

persoana care o ia. Agenții de publicitate prezintă adesea ierburile drept „nemedicamente" în încercarea de a atrage consumatorii. Farmacistii ar trebui să fie conștienți de adevărul că ierburile sunt medicamente reale și că pacienții lor se pot auto-medica cu ele. Această practică poate afecta rezultatul terapiei cu medicamente eliberate pe bază de rețetă. [15] și poate provoca un efect de neverdnse cu Coumadin, sau să presupunem că un pacient care ia un inhibitor de monoaminoxidază (IMAO) [poate] avea o reacție toxică.

Medicamentele pe bază de plante disponibile consumatorilor sunt mult prea numeroase pentru a fi discutate în acest capitol. Această secțiune prezintă câteva dintre ierburile cele mai frecvent utilizate împreună cu chimia lor. Informații despre alte plante medicinale pot fi găsite cu ușurință în literatură.

TIPURI DE IERBE

Echinacea

Planta medicinală pe care o numim *echinacea* sau concflowcr violet. este indigennus în Marile Câmpii ale Statelor Unite și. într-adevăr, poate fi găsit în mare parte din emisfera vestică. Planta își ia numele (coneflower) de la buchețelele înguste, care se proiectează în jos într-o matrice conică de la un centru prnminent către o tulpină substanțială care poartă nnc flnwcr. Astăzi, planta este folosită ca imunostimulator. [17] ca mijloc de diminuare a simptomelor și a duratei unei răceli sau gripei. iar uneori ca vindecător de răni. Rapoarte recente arată că echinacea este cel mai bine vândut herh în Statele Unite? Folclor" [1] ne spune că nativii americani foloseau *Echinacea angustifolia* pentru a trata rănile superficiale. muşcătura de şarpe şi boala comună. În ultima parte a secolului al XIX-lea, coloniștii au făcut schimb de informații despre medicamente cu indienii și au adăugat echinaceea la "farmacopeea" lor. La începutul anilor 1900, echinacea a fost introdusă pe continentul european, unde ocupă un loc special în terapia medicală .

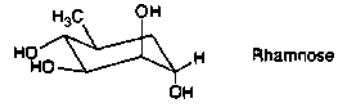
Trei specii sunt identificate ca echinacea: [20] *Echinaceu un- gusftfolia, E. pallida* şi *E. parpura.* Toate sunt folosite în scopuri medicale și au proprietăți similare. Există mici diferențe între specii în ceea ce privește distribuția anatomică a constituenților activi.

CHIMIE

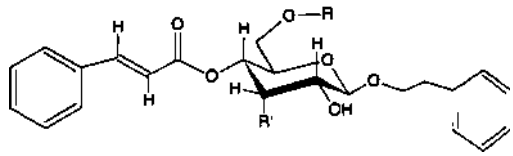
Nu există nicio îndoială că echinacea are proprietăți imniunnmodulatoare. Chimia constituenților plantei a fost studiată pe larg, dar este dificil să se realizeze o activitate majoră cu orice fracțiune de plantă. Într-adevăr, nici un singur component nu pare să fie responsabil pentru activitatea echinacea . Standardizarea preparatelor cu echinaceea sa dovedit a fi o problemă. Consumatorului i se prezintă trei potențiale preparate vândute sub denumirea „echina-

cea": *E. purpurea, E. angustifolia.* și *E. pallida.* Unele preparate medicinale sunt din rădăcini (toate cele trei specii), snmc din părțile aeriene *(E. purpurea),* și sonice din întreaga plantă (tincturi mamă homeopatice de *E. angitsnfitliu* și *E. pallida).* [2] " Un alt factor de compoziție care afectează preparatele sunt extracte . Se folosesc sucuri exprimate, ceaiuri, extracte hidroalcoolice, tincturi de anil în alcool, precum și solide. Este rareori posibil să se obțină reproductibilitate în aceste preparate.

În 1916. Formularul Național al Statelor Unite a enumerat rădăcinile atât ale *E. angustifolia* cât și *ale E. pitlliilit* ca fiind oficiale, iar distincția dintre cele două a început să fie uitată În jurul anului 1950. *E. purpurea* a fost introdusă ca plantă medicinală primară în Europa. Dintre cele trei specii. *E. pallida* este cel mai cultivat, cel mai înalt și are cele mai mari flori. Aceasta este considerată pregătirea oficială în Statele Unite. Preparatele din rădăcină *de E. purpurea* sunt uneori adulterate cu o plantă asemănătoare numită *Punhenium ititegrifoliiitn.* Analiza HPLC poate detecta cu ușurință falsificarea . [21] Cele de mai sus arată cât de dificil este standardizarea preparatelor cu echinaceea. În plus, opiniile diferă cu privire la care componentă a plantei este cea mai bună standardizare analitică fnr a medicamentului. Echinacea conține o serie de glicozide fenilpropanoide, echioacozide. vcrbascozid. şi 6-0-cafeoil echinacosidc. [22 , 23] Acești compuși nu posedă activitate imunostimulatoare. Unii susțin că glicozidul cafeoil chinacnside ar trebui să fie standard, deoarece este ușor de detectat și cuantificat; alții consideră că nu are sens să standardizeze preparatul cu echinaceea la un compus care nu are activitate medicinală.



Rhamnose



R'=Rhamnose (1.3)-
R'=Rhamnose (1,31-
R'=Rhamnose 11.31-

Mai multe fracții de echinaceea au fost identificate în funcție de polaritate și studiate pentru activitatea farmacologică. Primele componente polare, polizaharidele, au condus la IM în polizaharide stimulatoare. PS Dau din cap PS2. [21] Acestea stimulează fagocitoza io vivo și in vitro și provoacă o explozie a producției de radicali de oxigen de către macrofage într-un mod dependent de doză. PSI este un 4-O-nietilglueuronoarabinxilan cu o greutate moleculară (MW) de 35.000. PS2 este un arabinorhaninogalactan acid cu un MW mediu de 45.000. Luettig şi colab. [25] au arătat că diferite concentrații de polizaharide din *E. purpurea* ar putea stimula macrofagii să elibereze necroza tumorală faetor-a (TNF-ol. Acești instiționți activează și celulele B și stimulează producția de interleukină-1. Au fost, de asemenea, izolate trei glinproteine care prezintă activitate de stimulare a B-ccll.

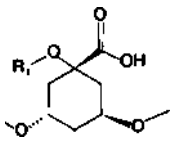
Echinacoskie	R=Glucose (1.6-)
Verbascoslde	R=H
6-O-Cafleoylglycoside	R=6-O-caffeoylglucose

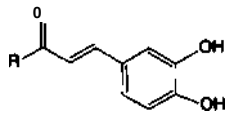
eliberarea interleukinei-1. TNF-a. și interferon (IFN) din macrufage. atât in vitro, cât și in vivo. [22]

Tincturile alcoolice din părțile aeriene și rădăcinile echinacei conțin derivați ai acidului cafeic și compuși lipofili, poliacetilenici. Rădăcinile uf *E. angustifoUa* și *E. pal lida* conțin 0,3 lu 1,7% echinacozidă [26] ca principal conjugat în plantă. *E. angustifolia* conține acizi 1,5-O-dicafeoil chinic (chinic. clorogenic. și cinarina) [27] în țesutul radicular, făcând distincție prin HPLC. Echinacozidul are o mică activitate bacteriană și virală, dar nu stimulează sistemul imunitar. Cel mai important set de compuși care par să se găsească în țesuturile tuturor speciilor de echina cea sunt acizii 2,3-O-dicafeoil tartric, acidul caflaric și acidul chicuric. [28] Acidul cicoric posedă activitate de stimulare fagocitară in vitro și in vivo, în timp ce echinacozidul nu are această activitate. De asemenea, acidul cicoric inhibă hialuronidaza și protejează colagenul de tip III de degradarea radicalilor liberi.

Cinarin R_1= RRa= RR3 = H

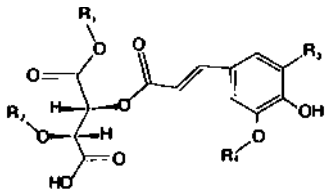
Derivați de shikimat (acid chinic).

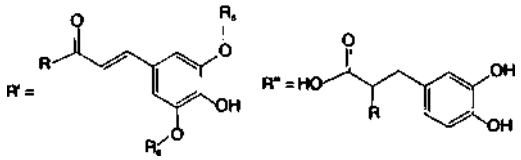




Quinic Acid R_3=H

Chlorogenic Acid R_1=H



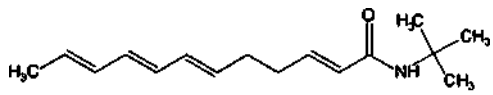


Acid caftaric R_1 = HR,=HR,= OH R,= H
ChlconcAcid R,= HR,= R' R,= OH R.= HR,= OH R,= H

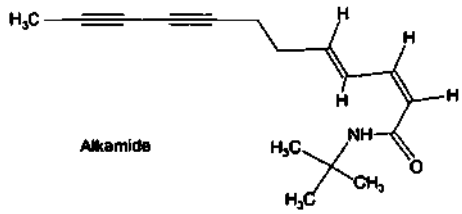
Alcamidele [2 '] din rădăcinile și fluviile *E. angusti folia* și *E. purpurea* stimulează fagocitoza în sistemele animale model. Există o mulțime de acești compuși distribuiți în părțile aeriene ale unor specii *de Echinacea* și rădăcinile celor mai multe. Un astfel de compus, echinaceina. [28] afișează - proprietăți de silogog și de respingere a insectelor și se crede că este principalul imuno-limulan al echinaceei. Alcamidele și cheioalchinele [2'] - [20] pot avea foarte bine activitate . Un efect notabil este efectul anli-inflamator al unui arabinugalactan cu greutate moleculară mare, care este la fel de po-

cort ca indometacin. [25] Fracțiile lipofile, alcamiidele . stimulează fagociluza și inhibă 5-lipoxigenaza și ciclooxigenaza (COX), blocând procesul inflamator.

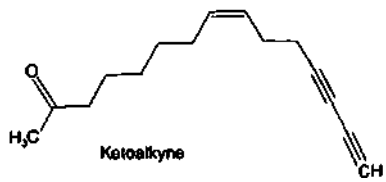
Este clar că echinaceea poate stimula componente ale sistemului imunitar înnăscut, dar nici un singur cumponcnt nu pare să fie responsabil pentru efect. Echinacea, dacă este luată la apariția simptomelor de răceală sau gripă. va reduce severitatea bolii. Cu toate acestea, nu se recomandă utilizarea echinaceei mai mult de 10 la 14 zile, iar persoanele sub 12 ani și cei care sunt imunocompromiși nu ar trebui să utilizeze niciodată această plantă.



all-*trans*-Echinacein



Alkamide



Ketoalkyne

Feverfew

Feverfew. *Tanacetuin parthenium* (L.) Schultz Bip. [11] este o plantă care a fost folosită în antichitate pentru a reduce febra și durerea. Literatura de specialitate este plină cu dovezi suplimentare ale utilității plantei, iar studiile clinice recente au adăugat mai mult sprijin. Feverfew este un membru al familiei aster/margarete. Țesuturile plantelor au un miros înțepător și un gust foarte amar. Principiul medicinal al fiorului este concentrat în tricomii păroși de pe frunzele asemănătoare crizantemei. [52] Planta prezintă ciorchini de flori asemănătoare margaretei, cu centre galbene și buchețe albe radiante. Utilizările recente ale feverfew sunt pentru migrenă și artrită, deși indicația pentru artrită este discutabilă. Dovezile anecdotice că o plantă ar putea trata cu succes o afecțiune cum ar fi migrenele au cerut în mod natural niște dovezi științifice.

Au fost efectuate două studii clinice prospective folosind febră întreagă uscată cu câteva frunze [55] - [54] pentru a evalua valoarea plantei în migrenă. Cele două studii pe frunze asupra migrenei au oferit dovezi bune pentru activitatea plantei împotriva migrenei. Ambele studii au fost dublu orb, - controlate cu placebo. și standardizat pe 0,54 mg partenolidă per capsulă. În ambele studii, grupul de căciule a scăzut semnificativ în frecvența, severitatea atacurilor și

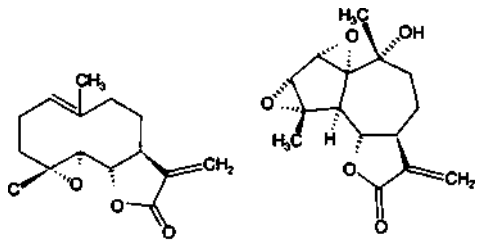
greață și vărsături. Nu s-au observat efecte adverse ale medicamentului antiinflamator nesteroidian (AINS).

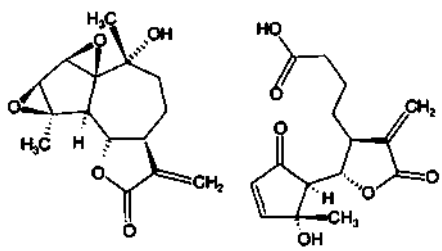
MECANISMUL DE ACȚIUNE

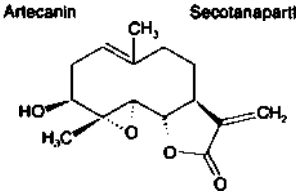
Feverfew inhibă sinteza prostaglandinelor, dar nu printr-un efect asupra COX. [35] Planta inhibă, de asemenea, sinteza tromboxanului, din nou printr-un mecanism de independență a COX. În plus, feverfew inhibă sinteza phospholi pase A_3 în trombocite. [56,57] împiedicând eliberarea acidului arahidonic din fosfolipidele membranei pentru conversia ulterioară în prostaglandine și tromboxan. Feverfew inhibă, de asemenea, ADP-. agregarea trombocitelor indusă de colagen și trombină , sugerând că planta are un efect trombotic mai mare. Într-un alt studiu asemănător, frunzele uscate de sătică au inhibat sinteza de prostaglandine și tromboxani în

trombocite și au inhibat agregarea trombocitară inițiată de ADP și colagen.™ În mod surprinzător, acest studiu a arătat că felibul a inhibat reacția de eliberare a trombocitelor prin care sunt eliberate granulele de depozitare tracelulară." Aceste granule de depozitare conțin serotonină, un efector pozitiv în cefaleea migrenă. Unele dintre cele mai surprinzătoare descoperiri pentru feverfew sunt că pare a fi un inhibitor selectiv al COX-2 inductibil.'* [0] și are efecte clare asupra tonusului vascular la modelele animale.

Componenta activă farmacologic la sătică a fost de obicei considerată partenolidă. [41] o lactonă sesquiterpenică amfifilică care este biosintetizată din cationul ger- macranolid. Partenolidul este prezent în cantități mult mai mari decât oricare dintre ceilalți constituenți, iar prezența sa pare să se coreleze cu activitatea, cel puțin în frunzele uscate. Partenolida este o o-metilen lactonă. [42] o moleculă a,/3-nesaturată care poate servi ca acceptor în reacția Michael. În reacția Michael, un nucleofil donor, cum ar fi un tiol, poate ataca acceptorul pentru a forma un aduct covalent. Dacă partenolidul funcționează astfel. un nucleofil biologic, cum ar fi un tiol de pe o enzimă, ar putea fi legat, inactivând acea enzimă. Probabilitatea acestui mecanism a fost demonstrată prin formarea cu succes a aducților cu partenolidă în sine in vivo. [41, 44] Celelalte componente—canin. arteca-







3-|i-Hidroxiparthenollde

nin. secotanapartenolidă. și 3-jJ-hidroxipartenolidul — sunt prezente în concentrații mai mici. [45] Efectele lor pot fi importante pentru activitatea de ciupercă, dar acest lucru este imposibil de judecat în prezent. Un studiu care a folosit un extract de frunză cu conținut cunoscut de partenolidă nu a reușit să arate activitate, așa că încă mai rămân întrebări.

sunătoare

Sunătoarea *(Hypericum perforatum)* este o plantă medicinală care a fost folosită încă de pe vremea lui Paracelsus (1493-1541) pentru a trata o varietate de tulburări psihice. Astăzi, planta rămâne unul dintre cele mai importante medicamente psihotropice din Germania și Europa de Vest pentru tratarea depresiei, anxietății și nervozității. [46] Medicamentul a devenit recent popular în rândul consumatorilor din Statele Unite. Cererea de medicament în Statele Unite a fost alimentată de studiile germane care au raportat că sunătoarea a fost echivalentă cu fluoxetina în tratamentul depresiei.

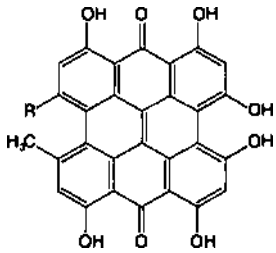
Unele circumstanțe interesante dau plantei numele. Planta este un arbust cu creștere joasă care crește sălbatic în Europa și Asia de Vest cu Howers galbeni care înfloresc în jurul datei de 24 iunie. data tradițională de naștere a Sf. Ioan. Dacă florile sunt frecate, se eliberează un pigment roșu. Această substanță roșie a fost în mod tradițional asociată cu sângele lui SL John eliberat la decapitarea sa.

Componentele medicinale ale sunătoarei sunt derivate din vârfurile înflorite. Un studiu din 2001 în *JAMA,* totuși, respinge aproximativ 30 de studii publicate anterior și a arătat că sunătoarea nu a reușit să îmbunătățească tulburarea depresivă majoră în primul studiu la scară largă, multicentric, randomizat, controlat cu placebo, la pacienții diagnosticați cu tulburare depresivă majoră. Planta are un efect sedativ ușor, iar în 10 ani de studii clinice controlate s-a dovedit eficientă în tratamentul depresiei *ușoare* .

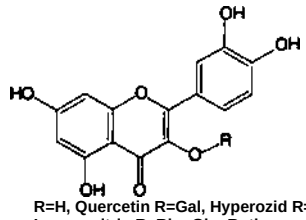
CHIMIE [47]

Componentele roșii ale sunătoarei sunt derivații antraceni hipericina, prezenți în aproximativ 0,15%. și pseudo- hipericină. Flavonoidele prezente sunt quercetina, hiperozida. quercitrină, izoquercitrină și rutina. Două ins biflav legate de CC . amentoflavona si biapigenina. sunt prezente, la fel ca și derivatul de acilfloroglucinol hiperforina. Procianidină. un dimer de flavone chi ral, se adaugă la lista de flavone. Unele terpene și »-alcani sunt prezenți ca componente minore. Ingredientele active primare au fost considerate în mod tradițional a fi hipericine și flavone/flavonoli. mai ales hipericinele. De fapt, Monografia E a Comisiei Germane specifică că planta ar trebui să fie standardizată la conținutul de hipericină.

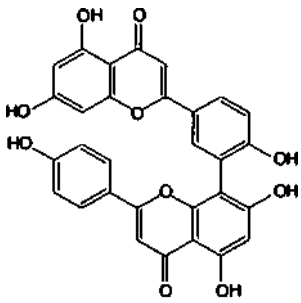
În ciuda dovezilor de eficacitate, mecanismul de acțiune al sunătoarei rămâne neclar. Au fost prezentate mai multe posibilități. Probabil cel mai popular este MA01/



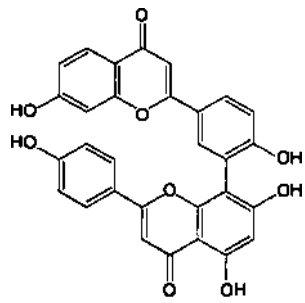
R=CH„ Hipericina
R=CH ; OH, Pseudohipericină



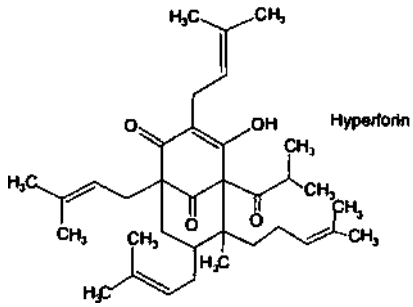
R=H, Quercetin R=Gal, Hyperozid R=Rha, Quercitrin R=Glu, Isoquercitrin R=Rha-Glu, Rutin



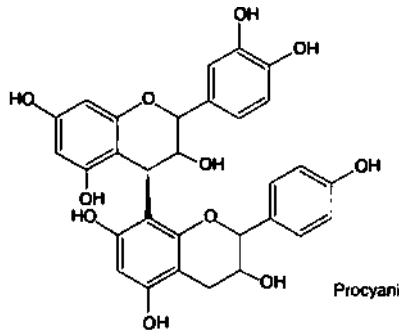
Amentoflavone



Biapigenin



Hyperforin



Procyanidine Dimer

Ipoteza COMT. Conform acestei ipoteze. Sunătoarea crește nivelul de catecolamine la sinapsele cerebrale prin inhibarea inactivării acestora prin dezaminarea oxidativă (IMAO) și prin funcționalizarea catecolului (catecol-O-metiltransferaza [COMT]). [47] Studii recente au arătat că hipericinele posedă astfel de activități numai la concentrații farmacologic excesive. Dacă este adevărat, aceste efecte la doze normale sunt mici și nu fac nimic pentru a atenua depresia. Alte ipoteze sugerează efecte hormonale sau efecte asupra sistemului dopaminergic. Hiperforina a devenit un candidat pentru constituentul antidepresiv major al sunătoarei.

Doza (capsule standardizate la 0,3% hipericina): 300 mg extract standardizat de 3 ori pe zi.

FDA consideră sunătoarea nesigură.

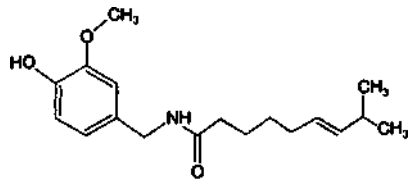
Capsicum (capsaicina, ardei iute, ardei iute)

Plantele de ardei au fost folosite de ani de zile ca remedii pe bază de plante

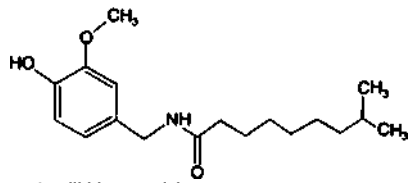
se presupune că inhibă recaptarea serotoninei prin creșterea sodiului intracelular liber.

St. John's a câștigat, de asemenea, are activitate antiinflamatoare și anti bacteriană. Repons de activitate antivirală sunt nefondate . Principalul efect advers cu St. John's won este fototoxicitatea severă. O stare asemănătoare arsurilor solare poate apărea la doze normale. St. John's won nu trebuie luat niciodată cu IMAO din cauza riscului de potenţare a efectelor. De asemenea, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) nu trebuie luați împreună cu St. John's won din cauza riscului de sindrom serotoninergic.

pentru durere? Plantele de ardei utile din punct de vedere terapeutic sunt membre ale familiei *Solanaceae* . Există două specii primare ale căror fructe uscate sunt utilizate în mod obișnuit: *Capsicum frutescens* și *C. annum. Uleiurile volatile și vitaminele A și C* [apar] în cantități mari



Capsaicin



6,7-dihidrocapsaicina

Capsaicina este furnizată farmaceutic sub formă de cremă, gel. sau loțiune. Prima aplicare a preparatului produce dureri intense și iritații la locul aplicării, dar de obicei nu apare nicio reacție cutanată. Aplicațiile repetate provoacă desensibilizare și în cele din urmă apar efecte analgezice și antiinflamatorii. Stimularea căilor nervoase aferente provoacă o senzație de căldură.

Există mai multe explicații potențiale pentru ameliorarea durerii prin capsaicină. Se crede că există un compus numit *substanța P* care mediază stimulii de durere de la periferie la măduva spinării. O teorie este că capsaicina completează aportul neuronal de substanță P, astfel încât stimulii durerii nu pot ajunge la creier. [5] „În plus, porțiunea de metoxifenol a moleculei de capsaicină se poate potrivi cu situsul receptorului COX și poate inhiba căile lipoxigenazei și ciclooxigenazei .

Capsaicina este extrem de puternică, astfel încât preparatele topice sunt compuse în concentrații procentuale de 0,025 până la 0,25%. Preparatele epuizează substanța P cel mai eficient dacă sunt utilizate de 3 până la 4 ori pe zi. Capsaicina a fost sugerată ca un remediu pentru durerea postchirurgicală (postmputare și postmastectomie), nevralgie postherpetică și o varietate de alte situații complexe de durere. Ameliorarea durerii poate apărea în 3 zile sau poate necesita până la 28 de zile.

Pacienții trebuie instruiți să se spele bine pe mâini după aceea aplicarea capsaicinei. Trebuie evitat contactul cu membranele mucoase și cu ochii. Dacă apare contactul, trebuie spălat cu apă curentă rece.

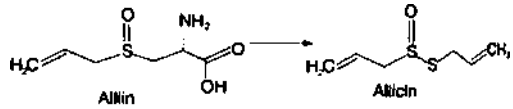
Capsaicina ca oleorezină este folosită ca „spray cu piper" pentru autoapărare. Pulverizarea în ochi provoacă blefarospasm imediat, orbire și incapacitate timp de până la 30 de minute.

Usturoi

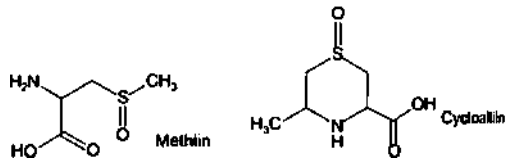
Usturoiul *(Allium sativum)* [5] ' este un medicament din plante cu referiri la proprietăți medicinale care datează de mii de ani. Dintre toate remediile pe bază de plante disponibile consumatorilor, usturoiul este probabil cel mai amplu cercetat. [52] Publicațiile despre efectele și beneficiile usturoiului apar cu mare frecvență . Usturoiul este un bulb. Poate fi folosit ca atare, dar este de obicei uscat, pudrat și comprimat într-o tabletă. De obicei, tabletele sunt acoperite enteric.

CHIMIE

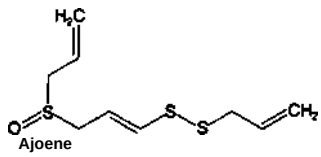
Usturoiul [55] conține o componentă cheie, aliina sau sulfoxidul de 5-melil-l-cistocinc. În plus, metiină (metilcisteină sulf oxid). cicloaliina, mai multe TL-glutamil-S-alchil-i.-cisteine și alchil alcanetiosulfinați sunt prezenți. Țesuturile conțin, de asemenea, enzime (alliinasc. peroxidază, mirozinază), precum și compuși suplimentari care conțin sulf, ajoenă și alte componente minore. Usturoiul în sine are cel mai mare conținut de sulf dintre toate speciile *Alliuni* . Când cățelul de usturoi este zdrobit, enzima aliinaza este eliberată, iar aliina este transformată în alicină. Alicina dă usturoiului mirosul său caracteristic și se crede că este activul farmacologic în -gredientul plantei. Alliinaza nu va supraviețui mediului acid al stomacului, așa că se folosesc tablete acoperite enteric.



Alliin Alicin



Methiin Cycloallin



Ajoene

efectele sale hipolipemiante și antitrombotice 54 · Un efect de scădere a colesterolului este bine documentat atât la animale, cât și la oameni. Usturoiul scade colesterolul seric, trigliceridele și lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) în timp ce crește lipoproteinele cu densitate mare (HDL). Jain a raportat reduceri medii de 6% a colesterolului total scrum și 11% a LDL. Potența de metilaliltrisulfură în ulei de usturoi

inhibă în mod direct agregarea plachetară indusă de ADP, iar ajoena inhibă agregarea trombocitară pentru perioade scurte.

În comparație cu medicamentele cu statine, există puține date de cercetare umane pentru usturoi. Nu au existat studii de morbiditate și mortalitate pentru usturoi, de exemplu. Tot ceea ce putem aduna cu adevărat din literatură este că *poate* exista un efect asupra profilului lipidic al pacientului, dar pentru fiecare răspuns pozitiv . poate fi găsit unul negativ. Usturoiul cu siguranță nu este dăunător și poate fi folosit în siguranță ca parte a unui program de reducere a lipidelor, dar acest lucru ar trebui făcut sub supravegherea unui medic .

Muşeţel

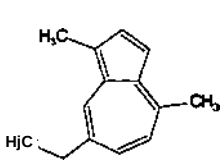
Planta cunoscută sub numele de mușețel [55] este derivată din plantele *Matricaria chamomilla* (germană, maghiară sau mușețel autentic) și *Anthemis nobilis* (engleză, romană sau comună mușețel). Plantele din cele două genuri au activități similare. Componentele medicinale sunt obținute din vârfurile înflorite. Florile sunt uscate și folosite pentru ceaiuri și extracte de musetel. Mușețelul a fost folosit în medicină de cel puțin 2.000 de ani. Romanii foloseau planta pentru proprietățile sale medicinale, despre care știau că sunt antispas modice și sedative. Planta are, de asemenea, o istorie lungă în tratamentul tulburărilor digestive și reumatice.

Activitatea mușețelului se regăsește într-un ulei esențial albastru deschis care compune doar 0,5% din floare. Culoarea albastră se datorează chamazulenei. 7-etil-l.4-dimetilaz.ulenă. Acest compus este de fapt un produs secundar al procesării plantei. Componenta majoră a uleiului este sesquiterpenul *(-)-a-* bisabolol. De asemenea, sunt prezente apigenina. acid angelic, acid tiglic, precursorii terpenelor (farnesol, nerolidol și gcrmacranolidă) cumarină, scopoletin-7-glucozidă. umbelliferonc. și hemiarina. O mare parte din efectul mușețelului se datorează bisabololului. Bisabololul este un agent antiinflamator foarte activ într-o varietate de teste de inflamație și artrită la rozătoare. În plus, bisabololul scurtează timpul de vindecare a arsurilor și ulcerelor la modelele animale.

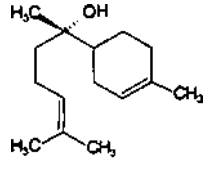
Proprietățile antispastice gastrointestinale (GI) ale bisa bololului și ale oxizilor săi sunt bine cunoscute. De fapt, se spune că bisabololul este la fel de puternic ca papaverina în testele de spasticitate musculară. Pe lângă bisabolol. componentele flavone și cumarine au activități antispastice. Compusul albastru chamazu lene posedă atât activități antiinflamatorii, cât și antialergice . la fel și componentele solubile în apă (flavonoidele). Apigenina și lucolina posedă potențe antiinflamatorii similare cu cea a indometacinei. Aceste flavonoide posedă grupări fenolice acide, un distanțier și o porțiune aromatică care ar putea ajunge în receptorul COX. Niciunul dintre aceste efecte nu a fost documentat fără echivoc la oameni. Uleiul esențial are o solubilitate scăzută în apă, dar ceaiurile folosite pe o perioadă lungă de timp oferă un efect medicinal cumulativ. De obicei. O lingurita (3 g) de cap de floare se fierbe la cald
15 minute. de 4 ori pe zi.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

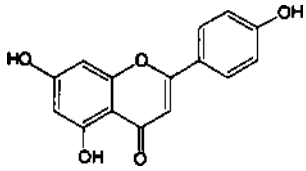
Mușețelul conține cumarine și poate spori efectul anticoagulantelor prescrise. Planta este antispastică și încetinește motilitatea tractului gastro-intestinal. Această acțiune poate reduce absorbția medicamentelor. Preparatele de musetel pot fi alterate cu polen de musetel. Acest lucru poate provoca alergie, anafilaxie și dermatită atopică.
water for



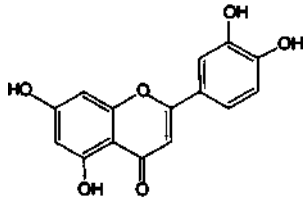
Chamazulene



(~)-α-Bisabolol



Apigenin



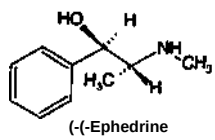
Luteolin

Efedra

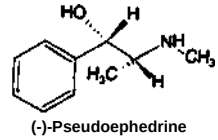
Varietățile de efedra *(Ephedra sinica. E. nevadensis. E. trifurca, Ma huang.* extaz natural, efedrina. *Herba Ephedrae}* care au activitate medicinală cresc în Mongolia sau de-a lungul regiunii de graniță a Mongoliei cu China. Planta în sine, o veșnic verde cu miros de pin, este formată din frunze de frunze verzi, roșii, cu frunze mici, roșii. Trestele, rădăcina și rizomul sunt recoltate și uscate la soare. Materialul uscat furnizează ingredientele active.

ACTIVITATE

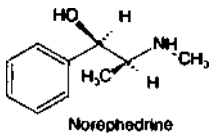
Ma huang este un agent simpatomimetic. Principiile active sunt /3-fenetilaminele." [1] ' Acești agenți pot stimula eliberarea de epinefrină și norepinefrină din terminațiile nervoase . Ma huang este un stimulent simpatomimetic în periferie, precum și în sistemul nervos central (SNC). Are efecte inotrope pozitive și cronotrope pozitive asupra inimii; prin urmare, planta poate fi periculoasă pentru persoanele cu boli cardiace. Cantitățile de compuși de tip efedra și compoziția relativă diferă atât de mult încât este dificil să fii sigur ce se obține într-un anumit preparat. Principalul ingredient activ al lui Ma huang este compusul ^-fenetilamină (-)-efedrina. Plantele cultivate în China pot conține 0,5 până la 2,5% din acest compus. Mulți congenitori de efedrină sunt reprezentați în plantă." și mulți dintre aceștia posedă o activitate farmacologică considerabilă. Unii sunt după cum urmează: (-)-efedrin. (+ (-pseudoefedrin, norefedrină, nici pseudoefedrin. cfedroxan. și pseudoefedroxanc).



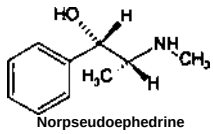
(-(-Ephedrine



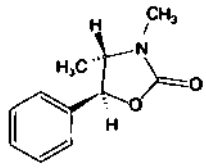
(-)-Pseudoephedrine



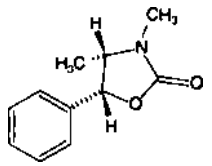
Norephedrine



Norpseudoephedrine



Ephedroxane



Pseudoephedroxane

Principalul ingredient activ al lui Ma huang este (-)-efedrina. Acest compus este izomerul *erylhro-iK-)* cu configurația 2(S).3(Ă) . Cel mai puțin potent (+)-pseudoefcdrinc are structura *treo* 2(S),3(S). Efedrina acționează ca un agonist mixt atât asupra *a cât* și asupra *ß* receptori.

EFECTE FARMACOLOGICE

Acțiunile efedrinei apar prin stimularea mixtă a receptorilor *a-* și ^adrenergici. Medicamentul este un stimulent al SNC care crește puterea și rata contracției cardiace. În plus, efedrina scade motilitatea gastrică, provoacă bronhodilatație și stimulează vasoconstricția periferică cu creșterea preconizată a tensiunii arteriale. Izomerul *treo (4- (- pseudoefedrina provoacă efecte similare* , dar este mult mai puțin puternic decât (-)-efedrina. Afirmațiile că efedra provoacă un metabolism crescut și „arderea grăsimilor" sunt cu siguranță false, iar efedra nu are efecte anorectice. Orice raport de utilizare cu succes a preparatelor cu efedra în efectul de stimulare sau slăbire fizică, probabil, reflectă efectul de stimulare a creșterii în greutate sau a activității fizice în Statele Unite. ephe dra a fost folosit ca stimulent recreațional al SNC (extaz natural).

E. nevadensis și *E. iridurca* sunt utilizate în mod obișnuit în ceaiuri. FDA interzice preparatele cu mai mult de 8 mg/doză și recomandă să nu ia un produs efedra mai des decât la fiecare 6 ore și nu mai mult de 24 mg/zi. Efedra nu trebuie utilizată mai mult de 7 zile. Dozele peste cantitatea recomandată pot provoca accident vascular cerebral, infarct miocaral, convulsii și deces.

Efedra a fost strâns legată de producția de metamfetamine . Există mișcări în multe localități pentru a scoate în afara legii planta. Există multe interacțiuni medicamentoase cu Ma huang. /3-Blockcrs pot spori efectul simpatic și pot provoca hipertensiune arterială. IMAO pot interacționa cu efedra pentru a provoca crize hipertensive. Fenotiazinele pot bloca *efectele* efedrei, provocând hipotensiune arterială și tahicardie. Utilizarea simultană a teofilinei poate provoca efecte GI și SNC. În sarcină, efedra este absolut contraindicată (stimularea uterină). Persoanele cu boli de inima, hipertensiune arterială și diabet nu ar trebui să ia efedra.

Merișor

Planta de merișor *(Vaccinium macrocarpon. V. oxycoccus* și *V. erythrocarpunt)* este o plantă veșnic verde care crește în principal în zonele de mlaștină acide. Boabele întregi sunt di-

cu semințe și coajă, iar restul fructelor este folosit ca băutură sau sub formă de capsule. Sucul de afine este folosit de mulți ani ca dezinfectant urinar. În 1923. [56] un raport spunea că urina persoanelor care consumau suc de afine a devenit mai acidă. Deoarece un mediu acid împiedică creșterea bacteriilor, se credea că acidificarea urinei inhibă creșterea bacteriilor.

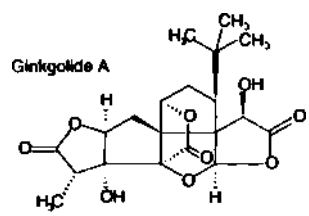
O analiză a sucului de afine arată că acesta conține mulți compuși diferiți. Acizii citric, malic, benzoic și chinic sunt prezenți ca componente ale acidului carboxilic. Cu pK„s uf 3,5 până la 5, acești compuși ar trebui să existe sub formă ionizată în urină la pH [5,5] , scăzând astfel pH-ul. Acum știm că acidificarea urinei nu este toată povestea. De fapt, consumul de cocktail nu acidifică în mod apreciabil urina. În suc există alți doi constituenți: manoza și o bacterie cu poliacizi care folosesc poliacizii cu greutate mare · adezinele fimbriale în infectarea tractului urinar, nasul omului se leagă și inhibă aderența fimbriilor sensibile la manoză de tip I , în timp ce polizaharida cu greutate moleculară mare inhibă legarea fimbriilor de tip P. Prin urmare, aderența multor tulpini de *Escherichia colt* , care cauzează peste jumătate din toate infecțiile tractului urinar, este inhibată. Această - inhibiție are ca efect blocarea infecției.

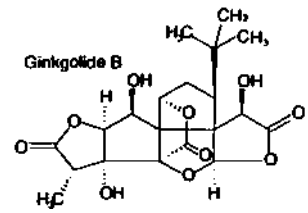
Dozare: Beți între 10 și 16 uncii de suc pe zi.

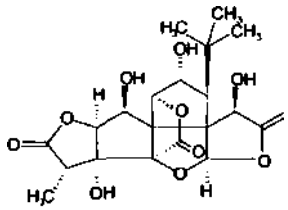
Clnkgo biloba

Ginkgo biloba (L.), cunoscut și sub denumirea de copac maidenhair sau Kew, a supraviețuit practic neschimbat în China timp de 200 de milioane de ani. [6 * 1] Există o monografie chineză care descrie utilizarea frunzelor de ginkgo datând din 2800 Î.HR. Astăzi, ginkgo este extras printr-un proces multistcp extrem de complex care concentrează constituenții activi și elimină acidul ginkgolic toxic. [61]

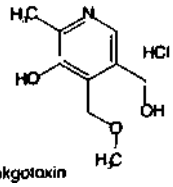
Extractul de ginkgo este un amestec complex de componente atât polare, cât și nepolare. Fracțiile mai polare conțin flavonol și glicozide de flavone. Fracțiile mai nepolare conțin unele lactone ditcrpenc, cunoscute sub numele de ginkgetin, acid ginkgolic și isoginkgetin, și câteva diterpence interesante în cușcă cunoscute sub numele de ginkgolide A. B, C. J și M. [K] Există, de asemenea, o sesquiterpenă cu 15 atomi de carbon (bilobalid) și alte componente minore. Extractul *de Ginkgo biloba* este preparat prin culesul frunzelor, uscarea lor și constituirea lor într-un extract de acetonc-watcr care este standardizat pentru a conține 24% glicozide flavone și 6% terpene. [60]







Ginkgolide C



Ginkgotaxin

Ginkgo biloba produce efecte vasodilatatoare atât asupra circulației arteriale, cât și asupra venoasă."'- [61] Rezultatul este creșterea perfuziei tisulare (adică în circulația periferică) și a fluxului sanguin cerebral. Extractul produce vasodilatație arterială (modele de rozătoare), atenuează spasticitatea arterială și scade permeabilitatea capilară, fragilitatea capilară, fragilitatea și vâscozitatea sângelui. Există mai multe explicații posibile pentru aceste efecte. O posibilitate este ca compușii din extractul *de Ginkgo biloba* să inhibe biosinteza prostaglandinelor și a tromboxanului. De asemenea, sa speculat că extractul *de Ginkgo biloba* are un efect indirect de reglare asupra catecolaminelor. Se pare că Ginkgolidc B este un inhibitor puternic al PAF. [15] În orice caz, efectele se datorează unui amestec de constituenți, nu unui singur.

Ginkgo biloba a devenit popular datorită abilităților sale presupuse de a crește circulația periferică și cerebrală. Planta se numește *adaptogen", [5]* un medicament care ajută persoanele să facă față stresului. La periferie, planta a fost comparată cu pentoxifilina. Dacă proprietățile sunt adevărate, planta ar putea fi folosită pentru claudicația intermitentă. Dacă sângele cerebral Cum poate fi crescut cu *Ginkgo biloba.* Herh ar putea fi util.

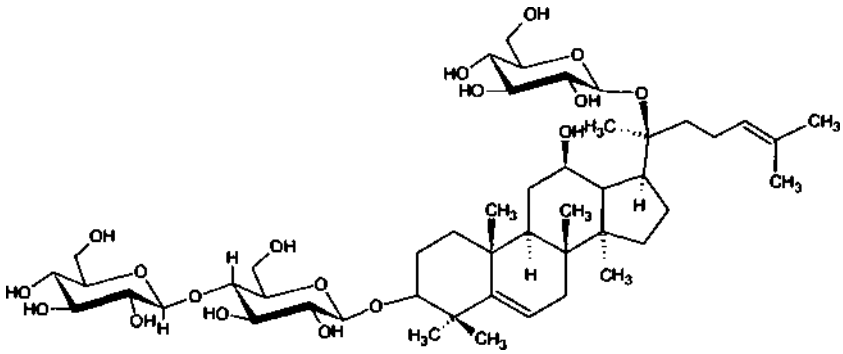
pentru tulburările de memorie care apar odată cu vârsta și boala Alzheimer. Utilizarea populară a plantei este de a ajuta oamenii să gândească mai bine în condiții de stres și de a crește durata de timp în care cineva (de exemplu, un student) poate face față stresului mental.

Ginseng

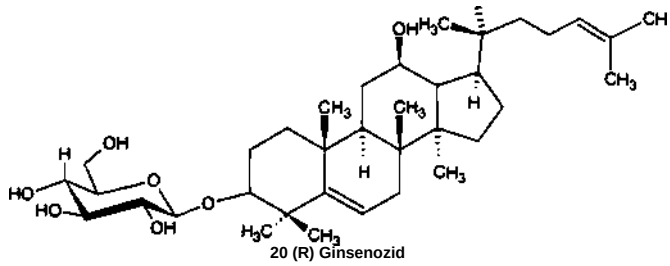
Ginseng este rădăcina speciei *Panax quinquefolius.* Această formă este cunoscută în mod obișnuit ca ginseng american sau occidental. Forma rădăcinii este importantă pentru mulți și o poate face foarte apreciată. *Panax* înseamnă „toți" sau „om". Uneori, rădăcina are forma unui om. Doctrina semnăturilor ar spune că această rădăcină ar aduce beneficii întregii persoane. O altă specie de ginseng. *P. ginseng,* este denumit în mod obișnuit ginseng asiatic sau coreean. Din punct de vedere chimic, cele două specii sunt foarte asemănătoare. Componentele majore sunt denumite *ginsenozide. [M]*

Componentele chimice ale ginsengului se numesc *ginsenoside* sau *panaxozide.* Un total de 12 dintre acestea au fost izolate , prezente în cantități atât de mici încât purificarea este dificilă. Sterolii, flavonoidele, proteinele și vitaminele ($B_h B_,$. Bi:■ acid pantotenic, niacină și biotină) sunt, de asemenea, componente cu activitate farmacologică. Chimia gin seng oferă un exemplu bun despre modul în care diferiți compuși dintr-un singur herh pot avea efecte farmacologice opuse. [65] Ginsenosidc Rb-l acționează ca un deprimant al SNC, anticonvulsivant, analgezic și antipsihotic, previne ulcerele de stres și accelerează glicoliza și sinteza ARN nuclear. Ginsenoside Rg-1 stimulează sistemul nervos central, combate oboseala, este hipertensiv și agravează ulcerele de stres. În plus, ginsenozidele Rg și Rg-l îmbunătățesc performanța cardiacă, în timp ce Rb deprimă această funcție. Unele dintre celelalte ginsenozide prezintă activitate antiaritmică similară cu cea a blocantului canalelor de calciu verapamilul și amiodarona.

Se crede popular că ginseng îmbunătățește concentrarea, rezistența, vigilența și capacitatea de a lucra. Se pretinde că utilizarea pe termen lung la pacienții vârstnici crește „bunăstarea". Există puține date din studiile pe oameni. Studiile clinice care au comparat ginseng cu placebo la testele funcției cognitive au arătat o îmbunătățire nesemnificativă statistic. Ncverthc-



GInsenoside R,



20 (R) Ginsenozid

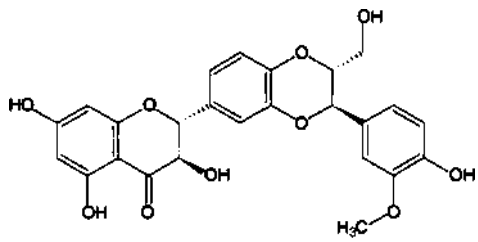
mai puțin, ginseng este un produs popular pe bază de plante recomandat de Comisia Germană E.

Ciulin de lapte

Ciulinul de lapte *(Silybunt marianitm)* este un membru al Asteraceae. o familie care include margarete, asteri și ciulini. Planta are o gamă largă în întreaga lume și se găsește în Marea Mediterană, Europa. America de Nord. America de Sud . și Australia. Semințele plantei de ciulin de lapte au fost folosite de 2.000 de ani ca hepatoprotector. [66, 67] Această utilizare poate fi urmărită în scrierile lui Pliniu cel Bătrân (D. 23-79) la Roma, care a raportat că sucul plantei putea fi folosit pentru „eliminarea bilei". Culpepper din Anglia a raportat că ciulinul de lapte a fost util în „înlăturarea obstrucțiilor ficatului și splinei și împotriva icterului".

CHIMIE

Ciulinul de lapte conține ca constituent activ silimarină.“' care este de fapt un amestec de trei tlavanolignani izomeri: silibină (silibinină). silichristin. și silidianină. Silybina este cel mai activ compus hepatoprotector și antioxidant al amestecului. De asemenea, în plantă sunt prezenți flavanolignani dehidrosilibin și alți silyherbinomemin. și silibină. Componentele liposolubile sunt apigenina și acizii linoleic, oleic, stearic și palmitic.



Silymarin

MECANISMUL DE ACȚIUNE

Complexul de silimarină este potrivit pentru acțiunile sale hepatoprotectoare. [68] Silimarina suferă un ciclu enterohepatic, trecând de la intestin la ficat și concentrându-se în celulele hepatice. Sinteza proteinelor este indusă în ficat de silibină.

a cărui structură steroidică stimulează atât sinteza ADN-ului, cât și a ARN-ului . Prin aceste activități se activează capacitatea de regenerare a ficatului. Se spune că silimarina modifică structura membranei celulare exterioare a celulelor hepatice, blocând intrarea substanțelor toxice în celulă. Acest blocaj este atât de pronunțat încât poate reduce rata mortalității *cauzate de otrăvirea cu Amanita phallaides* . Efectul silimarinei poate fi explicat prin proprietățile sale antioxidante; elimină radicalii liberi. Prin acest efect, nivelul de glutation intracelular crește, devenind disponibil pentru alte reacții de detoxifiere. Silibina inhibă enzimele precum lipoxigenaza." [6] blocând peroxidarea acizilor grași și deteriorarea lipidelor membranei. Studiile arată, de asemenea, că silimarina protejează ficatul de amitriptilină, nortriptilină, tetraclorura de carbon și cisplatină. Când au fost tratați, pacienții cu ciroză alcoolică au prezentat o funcție hepatică crescută, măsurată de enzime. La pacienții cu hepatită virală acută, silimarina a scurtat timpul de tratament și a îmbunătățit nivelurile de aspartat aminotransferaze (AST) și alanin aminotransferaze (ALT).

În bolile hepatice, silimarina pare să aibă un efect imunomodulator. Activitățile superoxid dismutazei (SOD) și glutation peroxidazei sunt crescute, ceea ce probabil explică efectul asupra radicalilor liberi. Silimarina. are totuși un efect antiinflamator asupra plăcilor umane . Silibina întârzie eliberarea histaminei din mastocitele umane și inhibă activarea limfocitelor T. Substanța chimică pare capabilă să reducă nivelurile tuturor claselor de imunoglobuline și să mărească motilitatea limfocitelor. Ungeți acest extract și componentele sale au demonstrat eficacitate în tratarea intoxicației cu hepatotoxină, cirozei și hepatitei. De asemenea, joacă un rol în sânge și imunomodulare și în lipide și funcția biliară. Efectul general se datorează proprietăților de captare a electronilor ale flavanolignanilor. capacitatea de regenerare sporită a ficatului și alterarea membranelor celulelor hepatice care blochează intrarea toxinelor.

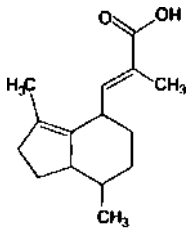
Valeriană

Valeriana *(Valeriana officinalis)* se găsește în regiunile temperate din America de Nord. Europa și Asia. Rhizomul uscat de valeriană conține un ulei volatil cu miros neplăcut, care este atribuit acidului izovaleric. În ciuda mirosului, valeriana este un ajutor sigur și eficient pentru somn.

CHIMIE

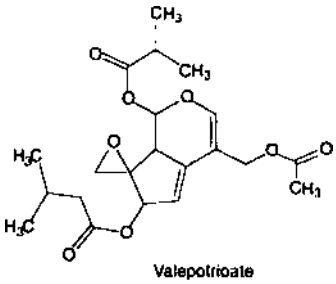
Trei clase de compuși au fost legate de proprietățile sedative ale valerianei. Rizomul conține monoterpene

și sesquiterpene (acid valerenic și derivatul său acetoxi), iridoizi (valepotrioați) și alcaloizi piridină. [6] În prezent, nu este posibil să se precizeze ce clasă de compus este responsabilă pentru activitatea sedativă. Majoritatea cercetătorilor cred că valepotrioatul este componenta activă, dar unele studii au arătat că acidul valerenic este mai puternic.

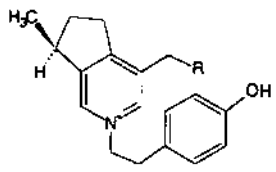


Valerenic Acid

Extractele apoase și hidroalcoolice de valeriană induc eliberarea



Valepotrioate



Pyrudine Alkaloid

acidului l'H]y-aminohutiric (GABA) din preparatele sinaptozomale. Extractele par să aibă aproape aceleași efecte ca benzodiazepinele, cu excepția faptului că valeriana nu acționează asupra Na4 / K'-ATPazei. Acidul valerenic inhibă transaminaza GABA. Acest efect ar crește efectul inhibitor al GABA în SNC.

Nu există nicio îndoială că valeriana este sigură și eficientă ca ajutor pentru somn. Folosită corect, este una dintre cele mai recomandate ierburi.

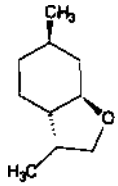
Doză: 400 până la 900 mg extract standardizat 'A până la I oră înainte de culcare.

Busuioc cerbilor

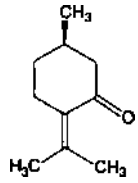
Pennyroyal *(Hedeoma pulegeoides. Mentha pideghtm)* este un exemplu de herh extrem de toxic. Planta este un membru al familiei mentei. Labialae. Frunzele uscate și vârfurile înflorite ale plantei conțin de la 16 la 30% ulei. constând din

pulegonul monoterpen. [71] Uleiul conține și taninuri. *a-* și /3-pinene. alte terpene, alcooli cu catenă lungă, piperitenone. și parafină.

Se crede că toxicitatea pennyroyal se datorează la pulegonul [7] ' din ulei. Citocromul P-450 catalizează metabolizarea pulegonului lo produce metabolitul toxic mentofuran. Posibil, unele dintre celelalte terpene sunt supuse oxidarii și la metaboliți activi. Mentofuran. metaboliții altor terpene și pulegonul însuși epuizează glutationul hepatic . rezultând insuficiență hepatică. Această ipoteză mecanicistă este susținută de faptul că administrarea de acetilcisteină inversează toxicitatea.



Menthofuran



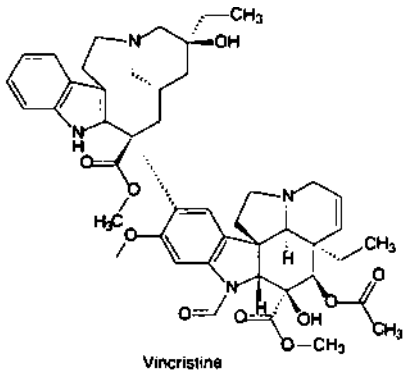
Pulegone

Pennyroyal a fost folosit ca abortiv încă de pe vremea lui Pliniu cel Bătrân. [72] un insecte repellent (terpenele din (aceasta ulei au proprietăți asemănătoare citronelului), un ajutor pentru inducerea menstruației și un tratament pentru simptomele sindromului premenstrual. A fost, de asemenea, folosit ca un repelent pentru purici la câini și cal.

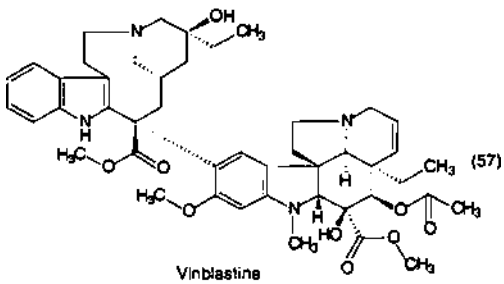
Când este folosit ca abortiv. medicamentul provoacă adesea insuficiență hepatică și hemoragie, ducând la moarte. Pennyroyal este uneori folosit cu cohosh negru pentru a accelera (efectul abortiv. S-au raportat comă și moarte. Pennyroyal este un exemplu de plantă care nu are utilizări sigure. Nu ar trebui vândută.

Medicamente din plante utilizate în tratamentul cancerului

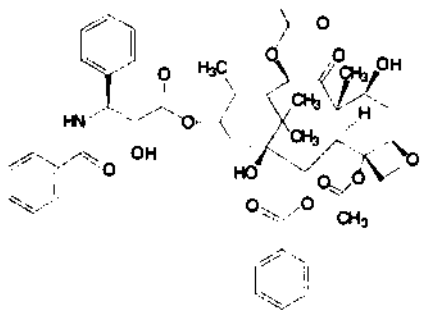
Medicamentele anticancer derivate din surse biologice sunt destul de comune și sunt printre cele mai importante din armamentul terapeutic. Medicamente precum doxorubicină, mitomicina C. mitramicină. și bleomicina există de mult timp și au aruncat multă lumină asupra tratamentului cancerului. Trei medicamente derivate din plante care și-au găsit drumul prin studiile clinice merită menționate aici. Două dintre cele mai cunoscute sunt vincristina și vinblastina. Aceștia sunt compuși izolați din planta periwinkle *Catharanthus rosetts.* Alcaloizii Vinca se leagă strâns de tubulina din celule și interferează cu funcția sa normală în formarea fusului. Alcaloizii Vinca fac tubulina mai puțin stabilă. Rezultatul net este oprirea în metafază a diviziunii celulare. Paclitaxel (Taxol) a fost inițial izolat din ace sau scoarță de tisa Pacificului. Deoarece apare într-o concentrație foarte mică în plantă, a fost dezvoltată o metodă semisintetică pentru producerea acesteia. Taxolul se leagă de tubulină ca și alcaloizii Vinca, dar face ca structura tubulinei să fie hiperstabilă, astfel încât nu poate funcționa. Din nou, rezultatul net este oprirea în metafaza.



Vincristine



Vinblastine



Paclitaxel

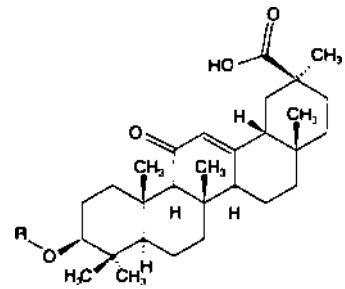
lemn dulce

Când ne gândim la lemn dulce, ne gândim de obicei la bomboane populare. Lemnul dulce, însă, are o istorie importantă în medicina pe bază de plante. Lemnul dulce este un arbust peren care este indigen din Marea Mediterană și este cultivat în Orientul Mijlociu. Spania, nordul Asiei și Statele Unite. Cel mai frecvent soi folosit în scopuri medicinale este *Glycyrrltiza gla bra* var. *tipic.* Lemnul dulce a fost folosit încă din epoca romană și a fost descris în scrierile timpurii chineze.

CHIMIE

Rădăcina și rizomii plantei de lemn dulce conțin aproximativ 5 până la 9% dintr-o glicozidă steroidică numită *glicirizină.* Sub formă de glicozidă, glicirizina este de 150 de ori mai dulce decât zahărul. De asemenea, prezent au mâncat triterpenoide, glucoză, manoză și

zaharoza. Extractele apoase concentrate pot conține 10 până la 20% glicirizină. Când planta este ingerată, flora intestinală catalizează conversia glicirizinei în acid gliciretic, compusul activ farmacologic. Glycyrr hizin și acidul glicirelic posedă proprietăți antiinflamatorii ușoare. Glicirizina pare să stimuleze secreția de mucus gastric. Aceasta poate fi originea descendenților antiulceri ai lemnului dulce. Glicirizina și acidul gliciretic nu acționează direct ca steroizi. În schimb, ei potențează, mai degrabă decât să mimeze, compușii endogeni.



R=Glucuronil-(1,2)-glucuronat: Glicirizină R=H: Adăugare gliciretică

Există un folclor interesant legat de utilizarea lemnului dulce. În timpul celui de-al Doilea Război Mondial. un medic olandez [71] a observat că pacienții cu ulcer peptic s-au îmbunătățit dramatic atunci când au fost tratați cu o pastă care conține 40% extract de lemn dulce. Medicul a tratat mulți pacienți în acest fel. dar în cursul lucrării sale a observat că a existat un efect secundar grav din cauza ierburilor. Aproximativ 20% dintre pacienții săi cu ulcer au dezvoltat un edem reversibil al feței și al extremităților . De la aceste observații originale, multe studii au fost efectuate cu rădăcina de lemn dulce. Constatările au rămas aceleași: lemnul dulce este util pentru boala ulcerului peptic, dar sunt posibile reacții adverse mineralocorticoide potențial grave (letargie, edem, dureri de cap, retenție de sodiu și apă , excreție excesivă de potasiu și creșterea tensiunii arteriale).

Lemnul dulce își exercită efectele sale protectoare asupra mucoasei gastrice prin inhibarea a două enzime. 15-hidroxiprostaglandin dehidrogenaza și ^' '-prostaglandin reductază. Inhibarea acestor enzime face ca substraturile lor să crească în concentrație . creșterea nivelului de prostaglandine în mucoasa gastrică și determinând un efect citoprotector. Acidul inhibă, de asemenea, 11-)9-hidroxisteroid dehidrogenaza. [74 crescând] astfel concentrația de glucocorticoizi în țesuturile sensibile la mineralocorticoizi, determinând o retenție crescută de sodiu, excreție de potasiu și tensiune arterială.

În anii 1960, un compus scmisynthctic pe bază de acid glicir hetic. Acid 4-O-succinilgliciretic (carbenoxolonă). a fost introdus în Europa. S-a dovedit eficient împotriva bolii ulcerului peptic, dar ulterior s-a dovedit că este inferior antagoniștilor receptorilor Hr.

Lemnul dulce este, de asemenea, un demulcent eficient, calmează durerile în gât și este un expectorant și supresor de tuse.

Lemnul dulce poate provoca reacții adverse grave. Acestea sunt efecte mineralocorticoide (aldosteronism pseudoprimar), slăbiciune musculară, rabdomioliză și insuficiență cardiacă. Otrăvirea cu lemn dulce este insidioasă. Dozele mari pe termen lung sunt ex-

extrem de toxice. Lemnul dulce poate potența glicozidele digitalice și poate provoca toxicitate. În cazul agenților cardiovasculari care prelungesc intervalul QT, efectele pot fi aditive.

REFERINȚE

1. Strohecker. J..- Medicina alternativa: Ghidul definitiv. Puyallup. WA. Editura Medicina Viitoare. 1994, p. 257.
2. Brcvort. P.: HcrbalGmn 44:33-46, 1998.
3. Solomons. G.. și Fryhle, C.: Chimie organică. 7ih cd. New York. John Wiley & Sons. 2002. p. 3-4.
4. Tyler. L.: Înțelegerea medicinei alternative. New York. Haworth Herbal Press, 2000, p. 57.
5. Tyler. VE: Ierburi de alegere. New York. Presă de produse farmaceutice. 1994. p. 17.
6. Duce. JA și Avensu, ES: Medicinal Plants of China, voi. I. Algonac. MI. Publicații de referință. 1985. p.122.
7. Tyler. VE: Herbs of Choice New York. Presă de produse farmaceutice. 1994. p. 17-31.

X. Blumenthal. M.: HerbalGram 23(49):32-33. J990.

9. Iarnă. R.: Dicționarul de aditivi alimentari al unui consumator. New York. Crown Publishers. 1984.
10. Tyler. VE. Brady. LR. și Tâlhari. JE: Farmacognozie. a 7-a ed. Philadelphia. Iza & Fcbiger. 1976.
11. Gurley. BJ. Gardner. SF. și Hubbard. MM: Am. J. Health Syst. Farmacia. 57(101:963-969. 2000.
12. Gurley. BJ, Wang. P.. și Gardner. S. I•'.: J. Pharm. Sei. 87(12): 1547-1553. 1988.
13. Pariu/. JM. Gay, ML. Mossaba. MM, și colab.: J. Assoc. Anal. Chern. Ini. 8(X2):3O3-3I5. 1997.
14. Tyler. VE: Ierburi de alegere. New York. Pharmaceutical Products Press, 1994. p. eu.
15. Koltai. M. el. al.: Drugs 42:9-29. 1991.
16. Suzuki. O.. cl al.: Planla Med. 50:272-274. 1984.
17. Haos, H.: Arzneipflanzenkundc. Mannheim, BI Wissenschaft?». Ver« lag. 1991, p. 134-135.
18. Moorman, DE: Plante medicinale ale Americii Native. Raport de cercetare privind etnobotanica, Contrib. 2, Teh. Rep nr. 19. Ann Arbor. Muzeul de Antropologie al Universității din Michigan. 1998.
19. Bauer. R.: Echinacea: Efecte biologice și principii active. În Law- fiul. LD.și Bauer. R. (cd-uri). Fiiomedicinele Europei: Chimie și Activitate Biologică. Simpozionul Societății Americane de Chimie . New York. Oxford University Press. 1998, p. 140.
20. Bauer. R.: Echinacea: Efecte biologice și principii active. În IJIWSON , L D. și Bauer, R. (cds.). Fiiomedicinele Europei: Chimie și Activitate Biologică. Simpozionul Societății Americane de Chimie . New York, Oxford University Press, 1998. p. 141.
21. Bauer, R.. Khan, IA. Loteria. H.. ct al.: Hclv. Chim. Acta 68: 2355-2358. 1985.
22. Egert. D.. și Beuscher. N.: Planla Med. 58:426-430. 1988.
23. Bauer. R.. Khan, IA și Wagner. H.: Planla Med. 54:426-430. 1988.
24. Stimpel. M.. Proksch, A.. Wagner. H.. și Lohmann-Malihes, M.-L. Infecta. Imun. 46:845-849, 1984.
25. Lucitig, B.. Steinmüller. C., Gifford, GE. el al.: J. Nall. Cancer Inst. 81:669-675. 1989.
26. Bauer. R., Remiger. P.. și Wagner. H.: Dtsch. Apoih. Zig. 128: 174-180. 1988.
27. Egert. D.. și Beuscher. N.: Planla Med. 58:163-165. 1992.
2. 8. Jacobson. M.: J. Org. Chern. 32:1646-1647. 1967.
29. Bauer. R.. Remiger. P.. și Wagner. H.: Phytochemistry 28:505-508. 1989.
30. Bauer. R.: Echinacea: Efecte biologice și principii active. În Lw- fiul. LD. și Bauer. R. (cds.). Phytomedicincs of Europe: Chimie și activitate biologică. Simpozionul Societății Americane de Chimie . New York. Oxford University Press. 1998. p. 150.
31. Bauer. R.; Echinacea: Efecte biologice și principii active. În Law- fiul. LD. și Bauer. R. (cds.). Fiiomedicinele Europei: Chimie și Activitate Biologică. Simpozionul Societății Americane de Chimie . New York. Oxford University Press. 1998. p. 158-159.
32. Blakeman. JP și Atkinson. P.: Physiol. Plant Pathol. 15:183-192. 1979.
33. Johnson. ES. Kudam. NP. Hylands, DM. și Hylands. PJ: Br. Med. J. 291:569-573). 1985.
34. Murphy. JJ. Hcplinstall.S..și Mitchell. JRA: Lancet ii: 189-192, 1988.
35. Collier. HOJ. Bult. NM. McDonald-Gibson. WJ și Saeed. SA: Lancet ii:922-923. 1980.
36. Makheja. A.M. și Bailey. JM: Lancet ti:1054. 1981.
37. Makheja. A.M. și Bailey. JM: Prostaglandine Ixukotnines Med. 8:653-660. 1982.
38. Thakkar, JK. Spcrclaki. N., Pang. D. și Franson. RC: Biochim. Biophys. Acta 750:134-140. 1983.
39. Heptinslall. S.. Groencwcgcn. WA. Cavaler. DW, el al.: În Rose. C. (red.). Probleme curente în neurologie: 4. Progrese în cercetarea cefaleei. Proceedings of the 6th International Migraine Symposium 1987. Londra. *John* Lihbey & Co. Ltd.. 1987. pp. 129-134.
40. Bork PM. Licnhard-Schmilz, ML. Kuhnt. M.. el al.: FEBS Iztl. 402:85-90. 1997.
41. Bohlmann. F.. si Zdcro. C.: Phytochemistry 21:2543-2549. 1982.
42. Kupclum, SM. Fessler. DC. Eakin, MA și Giacobbe. TJ: Science 168:376-377. 1970.
43. Heptinslall. S.. Groencwcgcn. WA. Spangenberg. P.. și lösche. W.: Folia Haematol. 115:447-449. 1988.
44. Heptinslall. S.. Groencwcgcn, WA. Spangenberg. P. și Lüsche. WJ: J. Pharm. Pharmacol. 39:459-465. 1987.
45. Heplinstali. S.. Awang. DVC. Dawson. BA, ci al.: J. Pharm. Pharmacol. 44:391-395. 1991
46. Monografia E a Comisiei Germane. 1999.
47. Reuters. HD: Chimia și biologia *Hypericum perforatum* (sânătoarea). În Lawson. LD. și Bauer. R. (cds.). Fiiomedicinele Europei: Chimie și Activitate Biologică. Seria de simpozioane ale Societății Americane de Chimie. New York. Oxford University Press. 1998, p. 287-298.
48. Tyler. VE. Brady. LR. și Tâlhari. JE. Farmacognozie. a 9-a ed. Philadelphia. Lea& Fcbiger. 1988. p. 148-150.
49. Fetrow. CW. și Avila. JR: Manualul profesioniștilor de medicamente complementare și alternative. Springhousc. PA. Springhou.se Corporation. 1999. p. 123.
50. Tyler, VE: Ierburi de alegere. New York. Presă de produse farmaceutice. 1994. p. 125.
51. Gruenwald. J.: HerbalGrum 34:60-65. 1995.
52. Koch, HP. și Lawson. LD Garlic: Știința și aplicarea terapeutică a *Allium sativum* și a speciilor înrudite. Baltimore. Wil liams & Wilkins, 1996, p. 25-36.
53. Lawson. LD: Usturoi: O revizuire a efectelor sale medicinale și a compușilor activi indicați. În Lawson. LD. și Bauer. R. (cds.). Fitoinediinele Europei : Chimie și Activitate Biologică. Simpozionul Societății Americane de Chimie Scries. New York. Oxford University Press. 1998, p. 180-186.
54. Koch. HP. și Lawson. LD: Usturoiul: Știința și aplicarea terapeutică a *Allium sativum* și a speciilor înrudite. Baltimore. Wil liams și Wilkins. 1996. p. 135-212.
55. Tyler. VE: Ierburi de alegere. New York. Presă de produse farmaceutice. 1994. p. 57-58.
56. Blathcrwick. NR. și Long. MLJ Biol. Chern. 57:815-818.1923.
57. Sabota. AE: J. Urol. 131:1013-1016. 1984.
58. Soloway. DOMNIȘOARĂ. Smith. RA: JAMA 260:1465. 1988.
59. Ofck. eu.» Goldhar, J.. Zafriri. D.. ct al.: N. Engl. J. Med. 324:1599. 1991.
60. Tyler. VE: Ierburi de alegere. New York. Presă de produse farmaceutice. 1994, p. 109.
61. Fetrow, CW. și Avila, JR: Manualul profesioniștilor de medicamente complementare și alternative. Springhousc. PA. Springhouse Corporation. 1999. p. 278.
62. HUnscl, R.. Phytopharmaka. a 2-a ed. Berlin. Springer- Verlag. 1991. p. 59-72.
63. Fetrow. CW. și Avila. JR: Manualul profesioniștilor de medicamente complementare și alternative. Springhouse. PA. Corporația Springhousc. 1999. p. 279.
64. Fetrow. CW. și Avila. JR: Manualul profesioniștilor de medicamente complementare și alternative. Springhousc. PA. Corporația Springhousc. 1999. p. 282.
65. Tyler, VE: Ierburi de alegere. New York. Presă de produse farmaceutice. 1994, p. 172.
66. Hora. K.: Am. J. Gastroenterol. 93:139-143. 1998.
67. Sahni. A. și Sama, S.: Scand. J. Gastroenterol. 174:517-521, 1982.
68. Fetrow. CW și Avila. JR: Manualul profesional de completare

Medicină mentală și alternativă. Springhouse. PA. Springhouse Corporation. 1999. p. 430.

69. Hänsel. R.: Fitofarmaca. al 2-lea cd. Berlin. Springer-Verlag. 1991. p. 252-259. "

70. Krieglslein. J. și Grusla. D.: Disch. Apoth. Zig. 128:2041-2046. 1988.

71. Anderson. I. B.: Ann. Intern. Med. 124:726-734. 1996.

72. Fetrow, CW. și Avila. JR: Medical's Handbool mentary și alternative de medicină. Springhouse. PA, Corporation. 1999. p. 499.

73. Nieman. C.: Chcm. Medicament. 177:741-745. 1962.

74. Brutar. M. E„ și Fanestil.DD: Lancet 337:428-429.

CHAPTER 28

Chimie computațională și proiectare de medicamente asistată de computer

J. PHILLIP BOWEN

Apariția computerelor puternice și ieftine a revoluționat știința și medicina. Chimia medicinală nu face excepție. Astăzi, metodele de proiectare a medicamentelor sunt utilizate pe scară largă atât în mediul industrial, cât și în cel academic. Prin utilizarea graficii pe computer, structurile moleculelor organice pot fi introduse într-un computer și manipulate în multe moduri. Metodele de chimie computațională sunt utilizate pentru a calcula - proprietățile moleculare și pentru a genera ipoteze farmacoforice. Odată ce o ipoteză farmacofor a fost dezvoltată, bazele de date structurale (comerciale, corporative și/sau publice) ale structurilor tridimensionale (3D) pot fi căutate rapid pentru „accesări" (adică compuși existenți care sunt disponibili cu grupurile funcționale necesare și orientările spațiale permise, așa cum sunt definite de interogarea de căutare). A devenit popular să se efectueze screening-ul in silico al interacțiunilor medicament-receptor candidat, cunoscut sub numele de screening *virtual* de mare debit (i'HTS). pentru dezvoltarea viitoare. Scopul realist al i'HTS este identificarea potențialilor compuși de plumb. Potrivirea medicament-receptor și proprietățile fizico-chimice prezise sunt utilizate pentru a „califica" și „clasifica" compușii în funcție de funcțiile de penalizare și de informații (greutatea moleculară, numărul de legături de hidrogen, hidrofobicitatea etc.). Deși chimiștii medicinali au fost întotdeauna conștienți de risorbție. zZdistribuirea. metabolism, eliminare și /oxicitate (ADMET sau ADME/Tox). în ultimii ani, o abordare mult mai concentrată abordează aceste probleme în fazele incipiente de proiectare. Acest lucru este logic atunci când se iau în considerare statisticile convingătoare asociate cu evaluările clinice ale siguranței și eficacității noilor medicamente. Doar aproximativ 20% dintre compușii care intră în studiile clinice apar ca medicamente comercializabile. Eforturile sporite pentru a dezvolta modele de absorbție, distribuție, metabolism și eliminare (ADME) bazate pe computer sunt urmărite agresiv . Multe dintre modelele *predictive* ADME folosesc r/uantitative structură «relații active (QSAR). În general, înțelegerea ce descriptori ai spațiului chimic sunt critici pentru moleculele de droguri-likc ajută la furnizarea de informații despre proiectarea bibliotecilor chimice pentru evaluarea biologică.

Cu ajutorul software-ului de modelare moleculară, oamenii de știință din domeniul farmaceutic pot modifica caracteristicile structurale ale unui potențial candidat medicament in silico și pot face predicții despre - proprietățile fizico-chimice ale acestuia înainte de sinteza în laborator. Informațiile cristalografice despre receptor au permis oamenilor de știință să utilizeze abordări de proiectare a medicamentelor bazate pe structură, cu beneficii tangibile (adică medicamente comercializabile). Având în vedere dificultatea de a prepara compuși organici, se poate aprecia imediat puterea pe care o oferă metodele bazate pe computer. Evident, modelele generate de computer trebuie să fie suficient de precise pentru a oferi oamenilor de știință un grad ridicat de încredere în

ei. Aceasta înseamnă că rezultatele computerului trebuie comparate cu datele experimentale. Indiferent de atractivitatea intelectuală a proiectării medicamentelor asistate de computer (CADD). metodele trebuie validate pentru cazuri cunoscute pentru a da încredere în numeroasele situații în care metodele vor fi aplicate cazurilor necunoscute. Diferențele inerente dintre un *model* și *realitate* ar trebui întotdeauna apreciate, indiferent dacă sunt utilizate simulări pe computer pentru proiectarea medicamentelor, prognoza meteo . sau prognosticul economic.

Capacitatea de a calcula proprietățile moleculare, împreună cu vizualizarea structurilor moleculare, a avantajat foarte mult oamenii de știință implicați în descoperirea medicamentelor. Modelele computerizate ale moleculelor de medicament și ale interacțiunilor medicament-receptor se găsesc frecvent în literatura științifică. În zilele noastre, cineva ar fi greu să găsească un jurnal dedicat descoperirii medicamentelor fără o lucrare care să prezinte reprezentări grafice pe computer ale moleculelor de medicamente. Moleculele asemănătoare medicamentelor pot fi afișate cu suprafețe moleculare și codificate cu culori în funcție de accesibilitatea la solvent, potențialele electrostatice sau alte proprietăți. Cu software-ul de modelare moleculară, este ușor să suprapuneți două sau mai multe molecule. Chiar și campaniile de marketing din industria farmaceutică au reprezentări viu colorate ale medicamentelor și ale suprafețelor moleculare ale acestora împroșcate pe reclame din reviste sau care se învârte pe ecranele de televiziune.

În anii 1980. scepticii cu privire la utilizarea metodelor bazate pe computer pentru descoperirea medicamentelor au pus adesea întrebarea: ce compuși au fost proiectați prin metode de modelare moleculară? Puține exemple convingătoare au putut fi oferite în această perioadă, deoarece CADD exista doar de câțiva ani. Mai mult, deoarece nu este neobișnuit ca un medicament să dureze 10 sau mai mulți ani de la etapa de proiectare până la aprobarea finală, roadele CADD nu vor fi dezvăluite decât cu aproximativ un deceniu mai târziu. Fără îndoială, multe dintre progresele majore ale chimiei medicinale au folosit designul *rațional* al medicamentelor, dar fără computere. În unele privințe, întrebarea cu privire la poveștile de succes CADD este fundamental defectuoasă, deoarece nimeni nu întreabă de obicei câte medicamente au fost proiectate printr-o singură tehnică științifică (de exemplu, spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară [RMN]). Analogia RMN a fost răspunsul des citat de chimiștii computaționali. În realitate, descoperirea medicamentelor este atât de incontestabil complicată încât nicio metodă nu poate fi creditată în general pentru proiectarea completă a unui medicament. Un arsenal de metode din diverse domenii științifice este folosit pentru problemele de descoperire a medicamentelor. Oamenii de știință implicați trebuie să interpreteze datele. Deși metodele de modelare moleculară sunt doar un alt instrument pentru a ajuta oamenii de știință să ia decizii informate cu privire la ce compuși de plumb să urmărească și la ce caracteristici structurale ar trebui modificate.

intensifică activitatea biologică, există un recurs inerent asociat cu vizualizarea și predicțiile. În analiza finală . oamenii de știință, nu computerele, „proiectează" medicamente. CADD are două roluri fundamentale de jucat în cercetarea medicamentelor: *descoperirea lead-ului* și *dezvoltarea lead-ului.*

La sfârșitul secolului al XX-lea, au existat multe istorii de caz de predicții precise ale activității biologice in vitro bazate pe așa-numitele abordări *raționale* de proiectare a medicamentelor. În anii 1970, Corwin Hansch a demonstrat că statisticile de regresie simple ar putea fi utilizate pentru a corela activitatea biologică indirect cu structura moleculară prin proprietăți fizice precum hidrofobicitatea (log P), efectele electronice *(tr)* și sterice (Et) (Capitolul 2). Contribuțiile fundamentale ale lui Hansch au demonstrat puterea QSAR și au contribuit la inaugurarea erei modelării bazate pe computer pentru proiectarea moleculară. Începând cu anii 1980, au existat multe rapoarte de predicții bazate pe computer ale activității biologice in vitro. Acest lucru nu este nerezonabil, deoarece există mai puține variabile farmacodinamice și farmacocinetice care trebuie luate în considerare la testarea tn vitro decât la testarea in vivo. Utilizarea designului bazat pe structură a crescut în importanță de la începutul anilor 1980. Astăzi, există multe exemple de medicamente pe piață sau în studii clinice pentru care metodele bazate pe computer, în special proiectarea medicamentului bazată pe structură, au jucat un rol central în dezvoltarea lor.

Nici un singur capitol nu poate oferi toate informațiile detaliate necesare pentru a stăpâni această specialitate, care variază de la fizica cuantică la căutarea în baze de date 3D. Multe dintre subtemele discutate au avut cărți întregi sau serii de cărți dedicate acestora, iar o discuție completă a fiecărui subiect depășește pur și simplu scopul acestui capitol și scopul cărții. În schimb, scopul acestui capitol este de a oferi o prezentare scurtă și precisă a unui set selectat de chimie computațională și metode CADD, evidențiate cu exemple atunci când este cazul. În unele cazuri, conceptele sunt simplificate sau generalizate pentru a le da sens în câteva pagini, dar acest lucru se face fără a sacrifica acuratețea, astfel încât cititorul interesat să poată continua studiile viitoare cu o bază solidă în fundamente. În cele din urmă, metodele bazate pe computer nu înlocuiesc metodele experimentale. De fapt, scopul CADD este de a ajuta oamenii de știință din domeniul farmaceutic în procesul de descoperire, fie prin simpla vizualizare, fie prin formularea complexă a unui model farmacofor și modelare statistică.

GRAFICA CALCULATORULUI SI VIZUALIZARE MOLECULARA

De când chimiștii au recunoscut că moleculele sunt formate din atomi, s-au făcut eforturi pentru a reprezenta cu exactitate structurile moleculare. Una dintre primele încercări de a dezvolta modele moleculare poate fi urmărită la începutul anilor 1800, când John Dalton a folosit sfere de lemn găurite cu găuri pentru a accepta elementele de legătură cu tije metalice ca reprezentări ale atomilor și, respectiv, legăturilor chimice. Modelele mecanice originale sunt expuse la Muzeul de Știință din Londra. [1, 2]

Înainte de grafica pe computer, principiile fundamentale asociate acum cu CADD (sau modelarea moleculară) au fost folosite pentru unele descoperiri de reper în biologia structurală. Fără îndoială, una dintre cele mai recunoscute științe

realizările importante a fost construirea unui model ADN propus de Watson și Crick în 1953. Structura a rezistat testului timpului, ducând la un premiu Nobel comun pentru Watson și Crick și creând scena pentru era biotehnologiei. Inițial, modelele brute au fost realizate din carton frontal. Odată ce a fost dezvoltată o mai bună înțelegere a cerințelor structurale ale acizilor nucleici, au fost pregătite modele fizice mai precise din metal. Inițial, au fost utilizate formele tautomerice incorecte ale bazelor heterociclice. Formele tautomerice incorecte nu au condus la niciun model viabil de ADN, dar odată ce Watson și Crick au aflat că literatura mai veche era greșită, au pregătit noi modele de acid nucleic pe baza noilor date structurale. Cu modelele fizice corecte, împreună cu cunoștințele lor despre datele experimentale asociate cu ADN-ul, ei au reușit să construiască structura elicoială dublă" [1] — un exemplu excelent al puterii seturilor Tinkertoy în mâinile potrivite.

Principiile de modelare folosite de Watson și Crick pentru a ajunge la reprezentarea corectă a ADN-ului au fost utilizate anterior de Linus Pauling, care a prezis corect că proteinele vor adopta conformații a-helix sau j3-shcet. [5] Pauling a sugerat că modelele moleculare solide ar ajuta la înțelegerea structurii moleculare, în special a structurilor proteinelor. Modelele solide, în care dimensiunile atomice ale atomilor constituenți sunt proiectate cu precizie pentru a reflecta dimensiunile relative (razele van der Waals), au fost pregătite conform ghidurilor Uniunii Internaționale de Chimie Pură și Aplicată (IUPAC). Aceste modele moleculare de umplere a spațiului, cunoscute sub numele de modele CPK. [6] au devenit disponibile comercial. Ele au fost folosite în întreaga lume pentru a ajuta la înțelegerea formelor moleculare ale proteinelor și acizilor nucleici și a interacțiunilor acestora cu molecule mici asemănătoare medicamentelor.

Modelele mecanice portabile disponibile comercial au devenit populare după previziunile structurale impresionante ale conformațiilor a-helix și j3-sheet pentru proteine, precum și dubla helix pentru ADN. În acest timp, bazându-se pe munca generațiilor anterioare. Sir Derek Barton. Ernest Eliel și alții au demonstrat importanța efectelor conformaționale și stereochimice pentru moleculele organice mici . Chimiștii medicinali au folosit aceste modele și reguli derivate empiric pentru a dezvolta hipodize pentru interacțiunile medicament-receptor . Modelele din lemn cu bile și băț au fost folosite de elevii de liceu și colegiu pentru a ajuta la vizualizarea structurilor organice . Modelele metalice precise Dreiding și Kcndrew sunt încă utile. [7] * Aceste modele fizice au avantajul că chimiștii medicinali le pot ține, le pot manipula și pot simți mai bine flexibilitatea structurală. Cu toate acestea, modelele macromoleculare mari trebuiau de obicei susținute de plierea scheletului. și erau notoriu greu de modificat și manipulat. Imaginează-ți dificultățile asociate cu modelarea intercalării micilor structuri potențiale de plumb în ADN. Structura ADN-ului ar trebui să fie deschisă mecanic, iar micile intercalatoare potențiale ar trebui să fie introduse și manipulate manual pentru a obține cea mai bună potrivire, așa cum este determinată de inspecția vizuală.

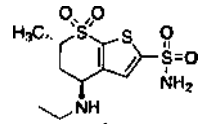
Manipularea modelelor computerizate este mult superioară utilizării modelelor fizice tradiționale (atâta timp cât curentul electric curge). Modelele matematice care utilizează mecanica cuantică sau metodele câmpului de forță (secunde mai jos) țin cont mai bine de flexibilitatea inerentă a moleculelor decât modelele fizice cu sfere dure. În plus, este ușor să suprapuneți unul sau mai multe modele moleculare pe un computer și să colorați fiecare structură
separat pentru ușurință de vizualizare. Chimiștii medicinali folosesc structurile suprapuse pentru a identifica caracteristicile structurale necesare și orientarea 3D (farmacofor) responsabilă pentru activitatea biologică observată. Afișarea conformațiilor multiple disponibile la o singură moleculă poate oferi informații valoroase despre spațiul conformațional disponibil moleculelor asemănătoare medicamentelor. În loc să măsori distanțele de legătură cu o riglă, așa cum se făcea cu ani în urmă cu modelele portabile, este relativ ușor să interoghezi un afișaj molecular generat de computer. Deoarece coordonatele fiecărui atom sunt stocate în memoria computerului, se realizează o recuperare rapidă a datelor. Mai mult, forma și dimensiunea unui sistem molecular pot fi vizualizate și cuantificate, spre deosebire de situația modelelor portabile, când sunt posibile doar inspecțiile vizuale. Cât de multă energie costă exact rotirea unghiurilor de torsiune de la o poziție la alta? Înțelegerea volumelor de medicament și a formelor moleculare este extrem de importantă atunci

când se definesc situsurile receptorilor complementare (imagine cu volum negativ) necesare pentru a găzdui molecula de medicament.

În anii 1970. progrese majore au fost făcute de oamenii de știință din domeniul computerelor din cauza creșterii vitezei computerelor, ceea ce a permis generarea de modele de computer analoge cu modelele mecanice portabile. În mod interesant, creșterea software-ului de grafică pe computer a fost condusă de necesitatea de a avea instrumente de proiectare asistată de computer (CAD) pentru industria producătoare de aeronave. La începutul anilor 1980, au apărut companii de software care au dezvoltat și vândut software pentru construirea de modele industriilor farmaceutice și agrochimice. Astăzi, există multe companii de software diferite care sunt specializate în manipulările interactive ale imaginilor moleculare bazate pe computer.

Grafica computerizată de înaltă rezoluție a revoluționat modul în care se realizează proiectarea medicamentelor. Odată ce o structură moleculară a fost introdusă într-un program software de modelare moleculară, structura poate fi vizualizată din orice perspectivă dorită . Unghiurile diedrice pot fi rotite pentru a genera noi conformații, iar grupurile funcționale pot fi eliminate sau modificate aproape fără efort. După cum s-a indicat mai sus, caracteristicile moleculare (lungimi de legătură, unghiuri de legătură, distanțele nelegate etc.) pot fi calculate cu ușurință din coordonatele 3D stocate. Lucrări semnificative ale oamenilor de știință în domeniul informaticii au fost investite pentru a da iluzia că imaginile pâlpâitoare ale computerului sunt obiecte fizice 3D. Cu ochelari speciali de vizualizare. Pot fi văzute imagini 3D pe computer. Acestea sunt relativ ieftine și duc la rezultate impresionante. Ideea de bază este că computerul generează două imagini colorate (cel mai frecvent verde și roșu) și fiecare structură poate fi văzută doar de un ochi. Alternativ, accesoriile de vizualizare pot fi purtate astfel încât fiecare lentilă din ochelari să fie sincronizată cu monitorul computerului pentru a se deschide și închide. Pentru a da iluzia reprezentărilor 3D, se folosește o tehnică optică specială cunoscută sub numele de depth cueing. În această metodă, creierul este păcălit să creadă că obiectele puțin mai slabe sunt mai departe, în timp ce obiectele mai luminoase sunt mai aproape. O altă abordare este că structura moleculară se balansează încet înainte și înapoi.

Din anii 1970. costul hardware-ului a scăzut și puterea computerelor a crescut dramatic. Aceste progrese hardware impresionante, împreună cu progrese în software și algoritmi mai eficienți, au făcut modelarea bazată pe computer accesibilă oricui. La un moment dat. CADD era domeniul exclusiv al industriei și al unor laboratoare academice specializate. Graficul de calculator scump-



1

Figura 28-1 ■ **Dorzolamidă (Trusopt). primul medicament aprobat de FDA care urmează să fie proiectat prin metode bazate pe structură, este un inhibitor al anhidrazei carbonice care este utilizat pentru a scădea presiunea oculară la pacienții cu glaucomă.**

stațiile de lucru ICS dominate. Astăzi, puterea computerelor personale le face o alternativă atractivă și accesibilă . Multe pachete standard de software de modelare moleculară sunt portate pentru a rula pe computere personale, iar costul tehnologiei grafice pe computer este în scădere din cauza cererii pieței jocurilor video.

Structurile moleculare pot fi reprezentate în multe moduri diferite, în funcție de proprietățile pe care se decide să le evidențieze. Dorzolamida (Fig. 28-1) este un bun exemplu de medicament care a implicat metode CADD în dezvoltarea sa. [9] Figura 28 2 prezintă o reprezentare standard a dorzolamidei dintr-un pachet software de modelare moleculară. Atomii pot fi codificați cu culori în diferite moduri, în funcție de diferitele proprietăți pe care s-ar putea dori să le evidențiezi. Reprezentarea din Figura 28-2 arată conectivitatea atomilor din dorzolainidă pe care s-ar putea folosi în timpul modelării moleculare. După cum sa menționat ahovc, totuși, este important să cunoaștem dimensiunea și forma moleculei. Sunt posibile diferite reprezentări. Una este o reprezentare solidă CPK, dar o perspectivă asupra atomului

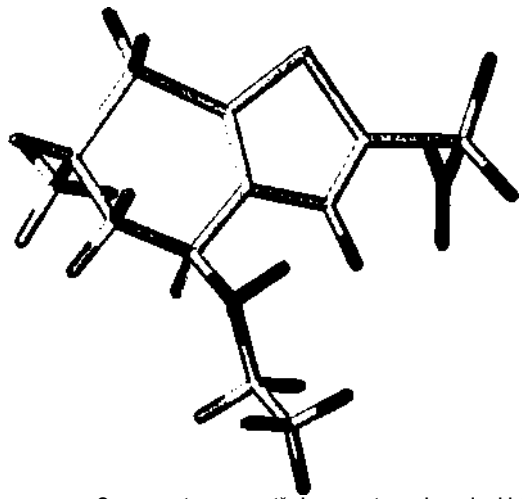


Figura 28-2 ■ **O reprezentare generată de computer a dor zolamidei (Trusopt) Mai degrabă decât o reprezentare cu bile și stick, dorzolamida este prezentată ca o reprezentare în tub cu tipuri de atomi codificați în culori .**

conectivitatea este dificilă cu suprafețele opace. O altă tehnică convenabilă de vizualizare este aceea de a avea atomii și legăturile afișate simultan cu suprafața lui van der Waals reprezentată printr-o distribuție uniformă a punctelor. Aceste suprafețe de puncte sunt convenabile, deoarece conectivitatea atomică este afișată împreună cu dimensiunea și forma corespunzătoare a suprafeței moleculare. Pe măsură ce tehnologia grafică pe computer sa îmbunătățit. a devenit posibil să se reprezinte suprafața ca un volum translucid, prezentat în Figura 28-3. în care structura moleculară pare a fi înglobată într-un material gelatină limpede.

În cele din urmă, imaginile grafice pe computer ale interacțiunilor medicament-receptor, indiferent dacă sunt luate din datele cristalului de raze X sau generate in silico, oferă o perspectivă asupra interacțiunilor de legare, așa cum se arată în Figura 28-4. O afișare completă a tuturor centrilor atomici dintr-o structură de proteine oferă prea multe detalii. Cel mai frecvent, așa cum se arată în Figura 28-4. o structură cu panglică urmărește coloana vertebrală a lanțului principal de proteine." [1] Abordarea Richardson este un alt afișaj utilizat în mod obișnuit pentru a evidenția caracteristicile structurale secundare, în care cilindrii denotă *elice* , săgețile denotă foi și tuburile sunt folosite pentru bobine și spire. [11]

Deoarece moleculele de medicament intră în contact cu solvenții și situsurile receptorilor prin contacte de suprafață, este esențial să existe metode precise pentru a reprezenta corect suprafețele moleculare. În astfel de scopuri au fost dezvoltați algoritmi și continuă să fie îmbunătățiți. Cel mai simplu mod de a reprezenta o formă moleculară este așa-numita suprafață van der Waals, în care fiecare atom constituent contribuie la suprafața expusă la suprafața moleculară globală. Fiecărui atom i se atribuie un volum corespunzător razei sale van der Waals și numai unirea sferelor atomice con-

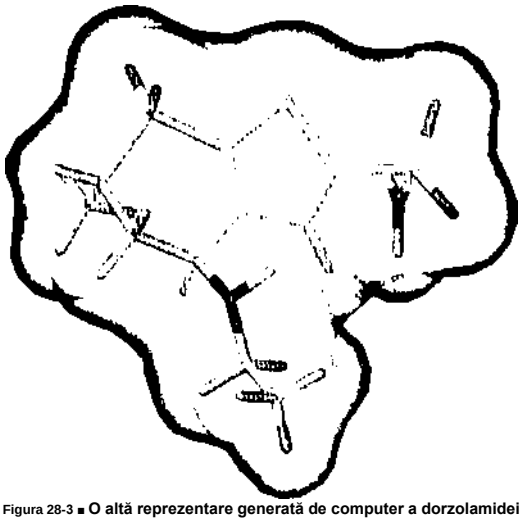


Figura 28-3 ■ O altă reprezentare generată de computer a dorzolamidei (Trusopt). Structura a fost redusă la minimum energetic cu câmpul de forță MMFF94 în pachetul software de modelare moleculară Sybyl (Tripos, Inc.) și este afișată cu o suprafață translucidă van der Waals suprapusă. Astfel de reprezentări au avantajele de a arăta atât conectivitatea atomică a structurii moleculare, cât și forma și dimensiunea sa 3D.

Figura 28-4 ■ O reprezentare generată de computer a unei tienotipiran-2-sulfonamide legate de situsul activ al anhidrazei carbonic. Rețineți că panglica a fost urmărită prin coloana vertebrală a proteinei. Proteinele sunt de obicei afișate în acest fel.

tributuri. Aceste suprafețe van der Waals au mici crăpături și buzunare care nu pot intra în contact cu moleculele de solvent . O altă suprafață, cunoscută sub denumirea de suprafață accesibilă la solvent sau Connolly, poate fi generată. [12] Algoritmul ia suprafața van der Waals și rulează o sferă, având volumul unei molecule de apă cu o rază de 1,4 A. peste ea. Oriunde sfera intră în contact cu suprafața originală . se creează o nouă suprafață. Această suprafață extinsă este o reprezentare mai realistă a contactului cu moleculele de apă. O altă suprafață similară accesibilă cu solventi este cunoașterea suprafeței Lee și Richards. [13] Această suprafață este construită într-un mod analog. cu o sferă rulată peste suprafața van der Waals, dar limita este luată ca o linie care leagă centrul de masă al sferei de la un punct la altul. De asemenea, este posibil să se calculeze suprafața exclusă de solvent. Suprafețele polare și nepolare pot fi utilizate ca descriptori QSAR (Capitolul 2). și multe modele computerizate pentru solvație folosesc suprafețe accesibile la solvenți (SASA). În mod obișnuit. densitatea electrostatică poate fi afișată pe suprafața unei structuri moleculare, oferind o grilă cu coduri de culoare ușor de recunoscut, care poate fi utilizată pentru a deduce grupele funcționale de legare complementare ale receptorului presupus.

PREZENTARE GENERALĂ A CHIMII COMPUTAȚIONALE

Imaginile grafice moleculare colorate se bazează pe bazele chimiei computaționale. Metodele de chimie computațională, care pot fi definite ca utilizarea teoriei și a tehnologiei computerizate pentru a calcula proprietățile moleculare, sunt utilizate pe scară largă în mediul academic și în industrie pentru a obține informații despre probleme complexe. În multe cazuri, chimie computațională

este folosit pentru a raționaliza experimentele și pentru a ajuta la înțelegerea cantității masive de date generate. Astfel de practici sunt importante pentru a răspunde *motivului* fenomenelor chimice și biologice. Cu toate acestea, cea mai mare putere potențială a chimiei computaționale este în domeniul realizării de *predicții* înainte de lucrările experimentale. Experimentele pe computer sunt potrivite în mod ideal pentru a ajuta să răspundă la întrebări la care este dificil – și uneori imposibil – de răspuns numai prin experimente. Ce fel de predicții pot fi făcute? Calculele bazate pe energie au fost folosite pentru a prezice și pentru a înțelege geometria moleculară, condițiile chimice, căile de reacție chimică și stările de tranziție, precum și cele fizice. ADME. si proprietati biologice. De obicei, simulările pe calculator sunt mai puțin costisitoare și necesită mai puțin timp decât efectuarea de experimente fizice.

În general, *chimia computațională* se referă la metode bazate pe energie. *CADD* este un termen mai cuprinzător, care include nu numai calcule bazate pe energie, ci și QSAR. căutarea în baze de date și metodele de percepție a farmacoforului. Abordările de chimie computațională pot fi împărțite în două mari categorii: bazate pe mecanica cuantică și bazată pe mecanica clasică. Prima acoperă domeniile semiempirice. ab initio și teoria funcțională a densității. Acesta din urmă se referă la calcule ale câmpului de forță (mecanica moleculară) și simulări ale dinamicii moleculare. Fiecare metodă are punctele sale forte și punctele sale slabe și este important să le conștientizăm. Din punct de vedere practic al unui om de știință din domeniul farmaceutic, se utilizează de obicei oricare abordare care oferă răspunsuri fiabile în cel mai scurt timp. Trucul, evident, este să știi când este potrivit să folosești o metodă față de alta. Această înțelegere vine în timp prin practică, la fel cum un chimist organic poate „împinge" electroni pentru a rezolva sau raționaliza mecanisme complexe de reacție aproape instinctiv .

Teorema Born-Oppenheimer este un bun punct de plecare. [14] Teorema afirmă în esență că electronii se mișcă într-un câmp staționar de nuclee și, prin urmare, mișcările electronilor și nucleare pot fi considerate separat. Această aproximare este valabilă în majoritatea cazurilor de interes pentru chimiștii medicinali . deoarece pe scara de timp a mișcării electronilor, nucleele nu se mișcă. Diferența de viteză este o consecință a diferențelor de masă a electronului și a particulelor din nucleu. Este analog cu bărcile cu motor care înconjoară un portavion greu. Pe scara temporală a bărcilor cu motor, în timpul unei scurte instantanee a timpului, portavionul se mișcă mai puțin față de ambarcațiunea mai ușoară. Aceste fapte, rezumate în teorema Born-Oppenheimer, permit utilizarea cu succes a diferitelor modele matematice utilizate în mecanica cuantică și metodele bazate pe câmpul de forță.

Mecanica cuantică implică optimizarea distribuției de electroni în interiorul moleculelor. Fizicienii teoreticieni au propus pentru prima dată bazele mecanicii cuantice în anii 1920. [15] Au existat doar câteva cazuri în care au existat soluții exacte. Mai tipic, trebuiau folosite metode aproximative. [16] Deși teoria s-a dezvoltat și s-a îmbunătățit, o atenție sporită a început să fie acordată chimiei cuantice computaționale în anii 1950, când au fost introduse primele computere disponibile comercial. Odată ce computerele au devenit mai disponibile pentru comunitatea științifică, rezolvarea problemelor cu chimia computațională a devenit realistă. [17 ' 18] Metodele câmpului de forță, pe de altă parte, ignoră distribuția electronică și se concentrează asupra mișcării nucleelor ca și cum s-ar comporta
ca un model cu bile și arc, cu funcții de energie potențială utilizate pentru a descrie forțele care țin nucleele împreună. Aceste metode s-au dovedit a fi viabile în anii 1940. [Eu, ' :l]

Din mai multe motive, acest capitol se concentrează mai degrabă pe câmpul de forță decât pe metodele mecanicii cuantice. În primul rând, majoritatea aplicațiilor de chimie medicală sunt mai susceptibile de acest tratament . În al doilea rând, cele mai multe metode bazate pe energie utilizate în software-ul de modelare moleculară se bazează pe câmpuri de forță - de la căutarea conformațională la funcțiile de punctare pentru potrivirile receptorilor de droguri - și este esențial să înțelegem elementele fundamentale. În al treilea rând, metodele câmpului de forță sunt conceptual mai ușor de înțeles. iar matematica nu este la fel de complicată. În cele din urmă, pentru sistemele macromoleculare mari cu solvatare, calculele câmpului de forță sunt singura modalitate practică de a proceda, având în vedere diferențele de calcul de calcul dintre calculele clasice și cele cuantice.

METODE CÂMPUL DE FORȚĂ

Metodele câmpului de forță nu sunt o dezvoltare recentă: de fapt, au o istorie lungă. Trei grupuri independente care lucrau pe diferite probleme au raportat primele calcule în 1946. [19 " 21] Dintre cele trei lucrări, descrierea derivaților bifenilului examinată de Frank H. Westheimer a arătat cel mai eficient cum să se rezolve o problemă în mod convingător. [19] În primii ani, câmpul de forță sau calculele mecanicii moleculare erau cunoscute sub numele de *metoda Westerheim-* ului mecanică moleculară nu era considerată metoda tată a mecanicii moleculare a Westerheim. dezvoltate în mod activ până în anii 1960 și 1970, pe măsură ce calculatoarele comerciale au început să exploreze calculele câmpurilor de forță, ca o modalitate de [a] ajuta la [rezolvarea] problemelor de interes, de la micile structuri organice la simulări de proteine în rădăcinile comune

Calculele câmpului de forță se bazează pe conceptul fundamental că un model cu bile și arc poate fi utilizat pentru a aproxima o moleculă. [25 - 26] Adică. pozițiile relative stabile ale atomilor dintr-o moleculă sunt o funcție a interacțiunilor prin legătură și prin spațiu, care pot fi descrise prin relații matematice relativ simple. Complexitatea ecuațiilor matematice folosite pentru a descrie modelul cu bile și arc este o funcție de natura, dimensiunea și forma structurilor. Mai mult, ecuațiile fundamentale folosite în câmpurile de forță sunt mult mai puțin complicate decât cele găsite în mecanica cuantică. De exemplu, moleculele organice tensionate mici necesită detalii mai mari decât sistemele mai puțin tensionate, cum ar fi peptidele și proteinele. În plus, se presupune că energia totală a moleculei este o însumare a componentelor energetice individuale, după cum este subliniat în ecuația 28-l. Cu alte cuvinte, energia totală (£,,,,,)) este împărțită în componente energetice, care sunt atribuite întinderii legăturilor (£«»«) . și termeni de energie cuplati (£ [tm] «. [lemib]). Termenii încrucișați combină două mișcări interdependente (îndoire-întindere, întindere-întindere, torsionare - întindere. etc.) Împărțirea energiei totale în termeni asociați cu distorsiunile din valorile de echilibru este modul în care majoritatea chimiștilor și a oamenilor de știință tind să se gândească la molecule.

^inul — Y_f ^irtlchmi; + ^ ^kndmg
bond* unghi*
+X (£VDW t ^flrdimuiu)l nxmbotuksl
+ 7. ^lmio + y^Twn-lcmw
diedru

(Eq. 28-1)

În anii 1600. Robert Hooke, rivalul științific al celebrului Sir Isaac Newton (care printre numeroasele sale contribuții științifice a inventat calculul, a dezvoltat o teorie a gravitației și a formulat mecanica clasică), a propus că, dacă un arc ideal cu o masă atașată *m* ar fi comprimat sau întins din poziția sa de echilibru printr-o forță externă *(Fi-J. ,* arcul ar exercita o direcție egală a forței de restabilire a distorsiunea. Acesta este un exemplu de a treia lege a lui Newton: pentru fiecare acțiune, există o reacție egală și *opusă* .

Legea lui Hooke pentru un oscilator unidimensional orientat de-a lungul axei x poate fi scrisă sub formă matematică conform ecuației 28-2. unde x și x_n sunt pozițiile distorsionate și, respectiv, de echilibru. (Rețineți că în - ecuația 28-2. x este folosit pentru a simboliza faptul că deplasarea este o mărime vectorială, care alternativ ar putea fi reprezentată ca *xi,* unde i este un vector unitar pe axa x.) Dacă nu sunt prezente forțe de frecare, atunci se spune că energiile cinetice și potențiale sunt *conservate.* După cum se arată în ecuația 28-3. dacă putem exprima forța. *F.* ca prima derivată a energiei potențiale. *E.* în ceea ce privește deplasarea, atunci avem un sistem conservator (adică energia cinetică și potențială sunt egale cu o constantă).

$$F = -k(x - x_n) \quad \text{(Ecuația 28-2)}$$

$$dx \quad \text{(Ec. 28-3)}$$

Din fizica elementară, produsul punctual al forței și deplasării este definit ca lucrul aplicat din mediul înconjurător. Acest lucru extern este energia necesară pentru a deforma arcul. Ecuația 28-4. O extensie a celei de-a treia legi a lui Newton implică faptul că arcul necesită o cantitate egală de muncă pentru a fi restaurat. Ecuația 28-5. Rețineți că munca este o mărime scalară. Semnele negative și pozitive atribuite lucrării reflectă dacă împrejurimile lucrează

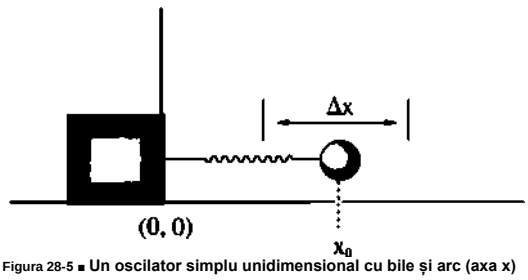


Figura 28-5 ■ Un oscilator simplu unidimensional cu bile și arc (axa x) servește ca model pentru vibrațiile de legătură.

asupra sistemului (pozitiv) sau dacă sistemul lucrează asupra mediului înconjurător (negativ).

Conform legii lui Hooke. forța de restabilire este proporțională cu deplasarea - $k(x - x_0)$. Prin urmare, înlocuirea ecuației 28-2 în ecuația 28-5 conduce la ecuația 28-6. Recunoscând că munca aplicată sistemului este acum energia totală a sistemului, generăm ecuația 28-7.

lKummwllrg.—.)«m - ftxktn.l * *dx* (Ec. 28-4l
H^yslem—Mirnulslingx ¯ finlemal • *dx* "fc.iniul * *dx* (l'(|. 28-5l
lKi.lem—Mimniiilinyx l ^IX ¯ A(i)| * *dx* (h), 28-6)

Luând integrala ecuației 28-7. unde deplasarea merge de la x<> la x, cu o schimbare de energie corespunzătoare fi la *Ez,* dă ecuația 28-8.

j *dE* ^ *k J [x* — .»„Wc (Ec. 28-8)

Integrarea ecuației 28-8 conduce la ecuația 28-9. unde *c* este constanta de integrare.

La = *E;* - E_t = 5^(1 — r«)' + < (Ei). 28-9)

Ecuația 28-9 poate fi simplificată observând că *E^* este energia corespunzătoare arcului distorsionat în poziția x. indiferent dacă aceasta este întindere sau compresie. Energia E_t poate fi definită ca energia noastră potențială zero atunci când i = io se referă la orice distorsiune. Aceasta înseamnă că, în alegerea noastră de energie potențială zero, constanta de integrare trebuie să fie zero, c = 0. ceea ce poate fi văzut în mod clar dacă nu există distorsiuni. *E,* - E_t = 0. apare. in sfarsit. Ecuația 28-10 este funcția generalizată de energie potențială unidimensională pentru întinderea și compresia unui arc. Rețineți că notația *SE* a fost abandonată, deoarece E_t este definită ca poziție de energie zero. Ecuația 28-10 este o funcție pătratică.

Figura 28-6 prezintă graficul unei funcții pătratice simple cu

dE^^m k{x ru) • *dx* (Eq. 28 7)

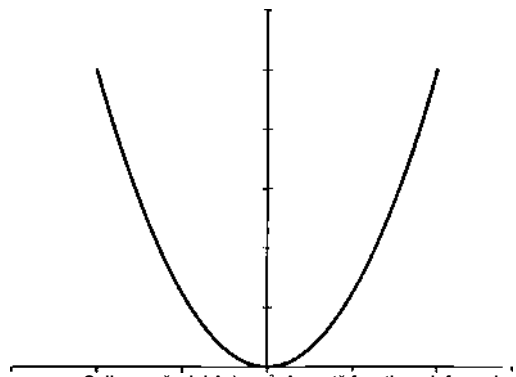


Figura 28-6 ■ O diagramă a lui Ax) = x^2. Această funcție, sub forma legii lui Hooke, a fost aplicată cu succes în calculele câmpului de forță pentru a modela distorsiunile legăturilor (întindere și comprimare).

Distorsiunea unui model onc-diinensional cu bile și arc de-a lungul axei r poate fi generalizată în ușurința 3D, unde de fapt wc au înlocuit x cu r și x_n cu r_u. Cu ecuația 28-11. arcul nu depinde de a fi plasat de-a lungul unei axe: poate fi orientat în orice direcție. După cum s-a subliniat mai sus. Ecuația 28-11 este o funcție pătratică . folosit pentru a descrie mișcările de întindere în

$$E = -5k(.v - ,r_n)' \quad \text{(Eq. 28-1(1)}$$

majoritatea câmpurilor de forță mamino-oculare (de exemplu, AMBER" [7] "" [1] și CHARMM").

^Mivianv ¯ -/'.mi.!, *tr r^}'* (Ec. 28-1 Il

Utilizarea unei ecuații pătratice pentru a imita o legătură chimică înseamnă că distorsiunea și compresia sunt echivalente în termeni de penalizare energetică. Gândiți-vă la ceea ce sugerează modelul pătratic: compresia și întinderea au ca rezultat creșteri egale de energie. Acest document nu are sens fizic, deoarece pentru o moleculă diatomică, compresia aduce cei doi atomi împreună, în timp ce distorsiunea îi separă. Este bine cunoscut faptul că distorsiunea legăturii este anhamtonică. așa că imediat vedem un defect în modelul nostru, care devine mai evident în încercarea de a reproduce distorsiunile legăturilor pentru moleculele tensionate . Energia asociată cu întinderea legăturilor este descrisă de o curbă Morse, care este similară cu o funcție pătratică numai în regiunea apropiată de r_0 (Fig. 28-7). Lungimile legăturilor relativ nedistorsionate, care sunt caracteristice proteinelor, se încadrează în regiunea în care funcțiile Morse și pătratice se suprapun destul de bine. Acesta este motivul pentru care termeni simpli quad ratici pot fi acceptabili ca primă aproximare în calculele macromoleculare. De fapt, având în vedere complexitatea naturii,

este remarcabil că o funcție de energie potențială simplă a legii lui Hooke funcționează la fel de bine ca ea.

Pentru moleculele organice tensionate mici, sunt de obicei necesare ecuații mai complexe. Curbele Morse de obicei nu sunt utilizate în calculele câmpului de forță. O abordare care ia în considerare

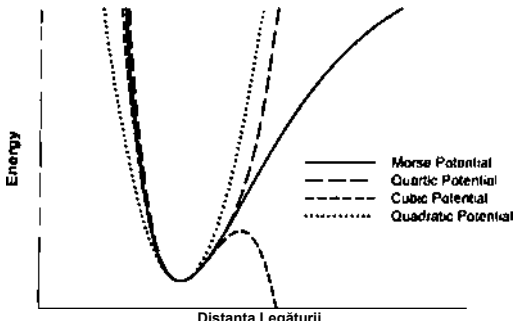


Figura 28-7 ■ **În calculele câmpului de forță, diferite niveluri de aproximări sunt utilizate pentru a reproduce întinderea și compresia legăturilor chimice Graficul arată o funcție de energie potențială Morse supusă cu diferite aproximări de serie de puteri (funcții pătratice, cubice și cuartice). Această potrivire aproape perfectă în regiunea de legătură este motivul pentru care funcțiile armonice simple pot fi utilizate pentru a calcula lungimile legăturilor pentru structurile moleculare nedeformate în metoda câmpului de forță.**

luând în considerare anarmonicitatea asociată cu întinderea legăturilor se bazează pe aproximarea seriilor de putere. Curba Morse poate fi extinsă într-o funcție de serie de puteri în jurul poziției de echilibru. Astfel de expansiuni urmează o binecunoscută stratagemă matematică încorporată în expansiunea seriei Taylor, prezentată în ecuația 28-12. unde se produce expansiunea în jurul poziției *a.* Curbele complexe pot fi aproximate prin serii de putere. Există multe avantaje de a avea o funcție exprimabilă ca *(.r — a)",* inclusiv ușurința de calcul și ușurința de a lua derivate, motiv pentru care o curbă Morse nu este utilizată direct prin calculele câmpului de forță.

flx) = gripa} **+ yp (.v -** *a)*

+ ^< ᵛ - "" ⁷ ..... ¹ ᶠ ~^r ¹¹ ~ "" 'r^' 2S ' 121

Extinderea curbei Morse într-o serie Taylor folosind formula prezentată în ecuația 28-12 generează ecuația 28 13. Primul termen din serie este o constantă, iar aceasta poate fi setată egală cu zero. Al doilea termen din serie poate fi recunoscut ca gradient, care este prezentat mai sus fără prtxif și prezentat în ecuația 28-3, este definit ca forța negativă pentru sistemele conservate. La lungimea legăturii de echilibru. *r ᵤ* . forța este egală cu zero, ceea ce înseamnă că și al doilea termen este zero. Prin urmare, primii doi termeni din această expansiune dispar. Primul termen care nu dispare din serie este al treilea termen, care este un termen patratic, echivalent cu legea lui Hooke. Al patrulea și al cincilea termeni corespund termenilor cubici și, respectiv, quartici din ecuația 28-13.

k = k„ + — (r - r„) ty tr - r„P

+ X <r - rj' + <r - n,) ⁴ + ■ (Ecuația 28-13)

Termenii mai mari pot fi considerați corecții ale termenului pătratic, care este doar o primă aproximare a distorsiunii legăturilor. Noi constante de forță, *ks = kJ3* și *k^ = kj\2.* poate fi definit, dând ecuația 28-14. Folosirea - numai a funcției quad ratice este cunoscută sub denumirea de aproximare armonică .

. ᵏ ? s K ,. *: 4
^sUcidihig —

(Ecuația 28-14)

MMFF94,' ² "" dezvoltat de Thomas Halgrcn la Merck, este în prezent unul dintre cele mai disponibile câmpuri de forță. Acesta a fost dezvoltat având în vedere aplicațiile chimiei medicinale și poate fi găsit în diverse - pachete software de modelare moleculară, inclusiv Syhyl (Tripos. Inc.).' ⁷ Spanan (Wavefunction, Inc.), ¹ * PCMODEL (Serena Software), ʷ și MacroModel (Schrodinger. Inc. ⁴ "Câmpul de forță este robust și poate face față multor grupuri funcționale diverse găsite în molecule asemănătoare medicamentelor, oferind răspunsuri precise atât pentru moleculele mici, cât și pentru macromolecule). MMFF94 rivalizează cu acuratețea MM3." ⁴¹, care este cunoscut ca un excelent câmp de forță pentru molecule organice mici, precum și acele rezultate publicate pentru MM4. ⁴¹ ⁴⁷ MM3, totuși, este limitată în utilitatea sa pentru aplicații de chimie medicinală din cauza parametrizării limitate . Câmpul de forță MM4, o versiune ulterioară a MM3, are o funcție de energie potențială extinsă și 4m extinsă . Aceste completări ar trebui să facă MM4 mai precis decât predecesorul său, probabil că va suferi deficiențe similare cu cele ale

MM3, în ceea ce privește capacitatea sa de a calcula diverse structuri asemănătoare medicamentelor, din cauza lipsei parametrilor. Interesant. MM4 nu a fost încă lansat public, deși el și MMFF94 au fost raportate în 1996. în același timp, în publicații consecutive din cadrul aceluiași volum de jurnal. Deoarece MMFF94 este atât de disponibil pe scară largă, este, fără îndoială, câmpul de forță standard pentru molecule mici de alegere în acest moment.

Funcțiile de întindere MM3 și MMFF94 pot fi scrise așa cum este subliniat în ecuația 28-15. unde Ar = r - r ₀ . t«r«h este parametrul constantă de forță, *c,* este o constantă folosită pentru a modifica J ᴹᴵᶜᴵᶜʰ . iar 143,9325 este un factor de conversie. Rețineți că ecuația 28-14 și ecuația 28-15 sunt în esență aceleași, dar scrise într-o formă diferită. Ecuația 28-15 cere ca constantele forței cubice și quartice să fie constante de întindere pătratice scalate.

/JX" = 143,9325 ^^(1^-11 + r,(Ar) + c?(Ar) ² |

(Ecuația 28-15)

Deformațiile de încovoiere sunt tratate într-un mod analog în calculele câmpului de forță. Orice distorsiune a unghiurilor de legătură *9 - On* are ca rezultat o creștere a energiei. Creșterea energiei asociată cu îndoirea unghiului poate fi tratată eficient cu termeni pătratici simpli (Ec. 28-16). Ecuații asemănătoare cu 28-16 se găsesc în CHHIBLIC. FERMEC. și - câmpurile de forță macromoleculare aferente. Utilizarea termenilor patratici este doar o primă aproximare aplicabilă sistemelor nedeformate, așa cum se vede în cazul întinderii legăturilor. Multe molecule mici necesită o funcție mai complexă. Ecuația 28-17 este funcția de îndoire utilizată în câmpul de forță MMFF94. Din nou, se poate vedea că primul termen este pătratic, în timp ce al doilea termen este cubic. Acesta din urmă poate fi considerat un factor de corecție.

^ = ^U» - M ¹ <Ec. 28-16) ffi^ = O.O43844^(A0)|1 + Q,(A0 ²] (Ec. 28-17)

Pentru a menține C, ₚ - centrii hibridizați plani, este utilizată o funcție specială de energie potențială în afara planului. Acest lucru este necesar deoarece câmpurile de forță sunt bazate mecanic și nu tratează electronii în mod explicit. O soluție simplă privind îndoirea în afara planului, găsită în unele câmpuri de forță, utilizează funcții potențiale pătratice. Ideea este simplă și eficientă : mențineți atomul central planar. De exemplu și de dragul simplității, luați în considerare formaldehida. Deoarece prin definiție trei puncte definesc un plan, cei doi atomi de hidrogen și atomul de oxigen (legați la un carbon carhonil) formează un plan. Fără o oarecare constrângere, carbonul carbonil va tinde să se deplaseze în afara planului definit de cei doi atomi de hidrogen și atomul de oxigen. Proiecția carbonului carbonil pe plan formează o linie imaginară directă, așa cum se arată în Figura 28-8. Încorporarea unui termen penal de energie folosind o funcție pătratică simplă va atinge scopul dorit de a menține atomul central în plan. Cu cât

constanta de îndoire în afara planului este mai mare, cu atât se va observa mai puțină încreștire. Ecuația 28-18 arată forma simplă utilizată, unde *katyv* este constanta de îndoire în afara planului și *d — do* este distanța de la proiecția atomului în plan până la atomul însuși. [4 "]

Eom „<.p $_{te}$ = ^ W - *ddT* (Ec. 28-18)

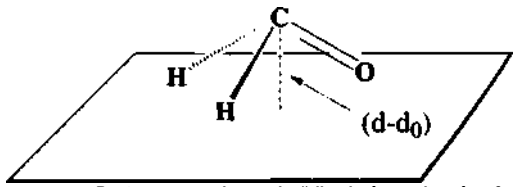


Figura 28-8 ■ Pentru a reproduce mișcările de încovoiere în afara planului pentru atomii hibridizați cu sp', este utilizată o funcție de penalizare pătratică pentru a constrânge sistemul să fie plan. Atomul sp ^{2} hibridizat formează o proiecție pe planul definit de cei trei atomi legați direct de acesta. Pentru formaldehidă, cei doi atomi de H și atomul 0 definesc un plan. C. $_{p2}$ este constrâns să fie în plan prin utilizarea unei funcții pătratice.

Unele câmpuri de forță folosesc un unghi de torsiune necorespunzător concepi lo constrânge atomul central al unui grup plan trigonal. În cazul formaldehidei (Fig. 28-8). unghiul de torsiune necorespunzător poate fi definit ca HC, $_{p2}$-O, $_{p2}$-H. Rețineți că nu există nicio legătură covalentă între oxigen și hidrogen: de aici, numele unghiului de torsiune *necorespunzător* . Folosirea unei torsiuni improprie este o metodă matematică echivalentă și are același efect de constrângere a atomului central să fie în planul Ik- în funcție de (^ — *dhr?-*

Atomii au dimensiune și formă. Cu modelele mecanice portabile, dimensiunea unui atom este invariabilă indiferent de mediul său chimic, în timp ce, în realitate, razele van der Waals se comportă ca și cum ar fi sfere moi, mai degrabă decât sfere dure (adică mai mult ca bezele decât bile de lemn). Un avantaj al utilizării calculelor energetice bazate pe computer este capacitatea de a trata razele van der Waals în mod mai realist, oferind o flexibilitate mai mare decât se poate obține cu modelele fizice. Cu siguranță, această abordare diferă semnificativ de orice model de sferă dură. Cel mai important termen de energie nelegată provine din interacțiunile electrostatice . Este important să existe un model electrostatic bun, mai ales când se ia în considerare importanța forțelor electrostatice în interacțiunile medicament-receptor. Ecuația 28-19 descrie termenii nelegați.

^{E} ” ^{nta} " = c, |^) ~2^) j+j^ 1^) (Ecuația 28-19)

Primii doi termeni dintre paranteze definesc repulsiile van der Waals, care variază ca l/r $^{i:}$. și atracțiile dispersiei din Londra, care variază ca l/r*'. ^{4} „ $^{-51}$ Constanta a., este legată de mărimea perechii de atomi luate în considerare. r„ este distanța dintre perechile de atomi, iar *c„* se referă la adâncimea puțului de energie potențială. Il se bazează pe potențialul Lennard Jones 6-12. Multe câmpuri de forță folosesc funcții de acest tip pentru a descrie interacțiunile sterice (Fig. 28-9). Numai atomii cu o relație nelegată de 1,4 între ei (adică cu trei calcule de întindere chimică includ termenii de îndoire și întindere chimică). 1.3 nelegat tendințe atractive și de repulsie implicit.

Legăturile de hidrogen pot fi tratate ca o situație specială care necesită un potențial Lennard-Jones modificat. Calculele nelegate sunt cele mai consumatoare de calcar, mai ales dacă termenii mai complexi sunt substituiți pentru partea respingătoare l/r ^{12} a potențialului Lennard-Jones 6-12, așa cum se găsește în MM3.

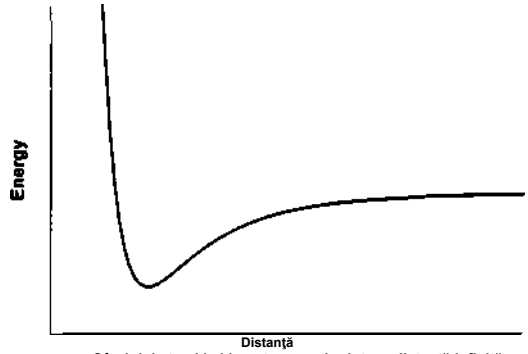


Figura 28-9 a **Când doi atomi i și j sunt separați printr- o distanță infinită, nu există interacțiuni între ei. Pe măsură ce doi atomi nelegați se apropie unul de altul, trebuie luate în considerare două forțe. Forțele de dispersie atractive (forțele Londra) rezultă din interacțiunea dipolilor instantanei pe fiecare atom i și j. Pe măsură ce atomii nelegați continuă să se apropie unul de altul, o interacțiune respingătoare copleșește interacțiunea atractivă , iar curba energiei crește brusc. Cei doi atomi nelegați pot ajunge la o poziție de echilibru în care forțele de respingere și de atracție se echilibrează. Diferite relații matematice au fost utilizate în calculele câmpului de forță pentru a reproduce interacțiunile sterice nelegate.**

Cel de-al treilea termen din ecuația 28-19 este legea lui Coulomb, unde q **și** q **reprezintă sarcinile pe doi atomi nelegați i și j. Cele două centre atomice încărcate nu sunt conectate printr-o legătură chimică și nu au un singur atom comun legat de atomii i și j. Cu alte cuvinte, vorbim despre 1,4 sau mai multe relații, așa cum se arată în Figura 28-10. Constanta dielectrică e atenuează practic interacțiunile sarcină-sarcină și este o funcție a solventului. Cu cât este mai mare**

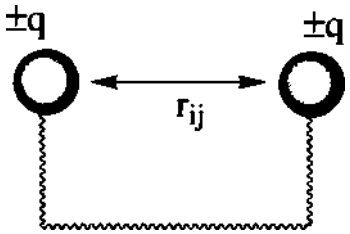


Figura 28-10 ■ **Doi atomi parțial încărcați i și j. neconectate direct între ele sau conectate la un atom comun (interacțiuni 1,4 sau mai mare), exercită o - interacțiune electrostatică atractivă sau respingătoare (în funcție de sarcină) unul asupra celuilalt. O funcție de energie potențială Coulomb este cea mai comună modalitate utilizată în metodele câmpului de forță pentru a calcula energia electrostatică sarcină-sarcină. Legea lui Coulomb este folosită în aproape toate câmpurile de forță, cu excepția codurilor originale MM2 și MM3. MM2* și MM3*, versiuni îmbunătățite ale codurilor originale, se** ***găsesc în popularul program software de modelare moleculară*** **MacroModel dezvoltat de Clark Still și folosesc** ***termeni de interacțiune încărcare-încărcare.***

valoarea constantei dielectrice, cu atât există mai puțină interacțiune electrostatică între perechea de atomi. În vid, constanta dielectrică este 1,0; în apă, constanta dielectrică este de aproximativ 80.

Una dintre limitările majore ale câmpurilor de forță are de-a face cu alocarea sarcinilor fiecărui centru atomic. Nu există un operator de sarcină atomică în mecanica cuantică. Sarcinile atomice sunt determinate mecanic cuantic prin utilizarea unei analize a populației. În consecință, există mai multe moduri în care taxele pot fi atribuite. O modalitate populară este de a genera un potențial electrostatic din calcule ab initio de nivel înalt (discutate mai jos) și apoi de a ajusta distribuția optimă a sarcinii punctiforme pe atomi prin metodele celor mai mici pătrate. Această abordare a fost folosită în AMBER."

După cum sa discutat mai sus, majoritatea câmpurilor de forță atribuie sarcini punctuale centrilor atomici și folosesc legea lui Coulomb. Cea mai notabilă excepție este MM2 și MM3; în versiunile hot, se utilizează o schemă dipol-di pol pentru structuri moleculare neîncărcate. [52] Pentru sistemele cu sarcină netă, MM3 introduce funcții capabile să se ocupe de interacțiunile suplimentare încărcare-încărcare și încărcare-dipol. Deși nu ar trebui să existe nicio diferență între cele două scheme electrostatice, termenii dipol-dipol, sarcină-sarcină și sarcină-dipol necesită mai mult timp de parametrizare. Implementările îmbunătățite ale MM2 și MM3 găsite în MacroModel au eliminat schema dipol-dipol în favoarea utilizării sarcinilor punctiforme și a legii lui Coulomb.

Dacă termenii de întindere, îndoire și nelegați ar fi însumați peste toate contribuțiile atomice adecvate perechi într-o structură, multe efecte conformaționale importante în cea mai simplă dintre hidrocarburi nu ar fi reproduse. De exemplu. Figura 28-11 prezintă energia (kcal/mol) față de - unghiul de suspensie p profilul p pentru butan. Energia crește și scade în timpul rotației în jurul legăturii centrale C $_{spl}$ -C $_{spl}$ în funcție de pozițiile relative ale grupărilor metil. Vârfurile de pe curbă corespund maximelor de energie, în timp ce

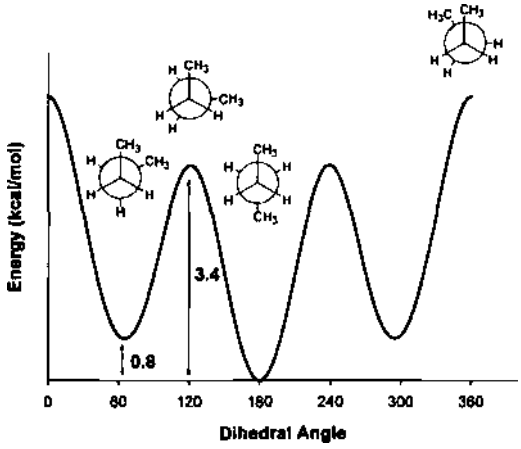


Figura 28-11 ■ **Energia potențială pentru butan Energia (kcal/mol) este reprezentată grafic pe axa** y **în funcție de unghiul de torsiune C $_{ip3}$ -C $_{sp3}$ - Gpj-Cxpj.** ***care este trasat pe thexaxis. Sunt trei minime.*** **Cele două** ***conformere gauche au*** **o energie mai mare decât** ***anti-conformerul cu aproximativ 0,9 kcal/mol.***

văile corespund minimelor energetice. Pentru butan, există două tipuri diferite de minime: unul este pentru conformația *anti* hutan, iar celelalte două corespund conformațiilor *gauche* butan. Anti conformația este minimul glohal, ceea ce înseamnă *că* are cea mai mică energie absolută dintre cele trei conformații posibile cu energie scăzută. Diferențele dintre energiile conformaționale nu pot fi atribuite numai interacțiunilor sterice. Structurile cu mai mult de o legătură rotativă au mai multe minime disponibile. Cunoașterea conformațiilor permise disponibile pentru moleculele asemănătoare medicamentelor este importantă în scopuri de proiectare. Se dovedește că un alt efect nemecanic este necesar pentru a reproduce curba energiei potențiale pentru butan și alte structuri.

Se știe de mult timp că necesită energie pentru rotație în jurul legăturilor simple. Unul dintre primele efecte conformaționale prezentate în cursurile de chimie organică implică orientările favorabile de torsiune H-CprCp.iH pentru etan. Unghiurile de torsiune sunt *eclipsate* sau *eșalonate.* În 1891. Bischoff a propus că etanul are o preferință pentru o conformație eșalonată, iar rotația în etanii substituiți a fost restricționată. [5] "" [55] Interacțiunile sterice H/H singure nu pot explica diferența de energie. Dacă s-a luat în considerare rotația restricționată . Pitzer a demonstrat că entropiile calculate și observate pentru etan au fost identice. [56] [57] Formarea *eșalonată* . în cazul în care legăturile C, $_{p}$rH nu sunt aliniate, este preferată deoarece aceste legături energetice sunt preferate în fiecare legături de electroni. orientarea este reprodusă prin calcule de mecanică cuantică, calculele câmpului de forță au nevoie de o funcție echivalentă, deoarece electronii nu sunt tratați în mod explicit, ci sunt tratați indirect prin intermediul unor funcții de energie potențială clasice legăturile simple este prea mare, blocând structurile în conformații chirale (atropizomerii Christie și Kenner au demonstrat pentru prima dată rotația restricționată în 1922 prin rezolvarea acidului 2,2'-dinitrofenil-6,6'-dicarboxilie în izomeri optic activi). [5] *

O soluție implementată cu succes pentru a reproduce fenomenul etan, precum și alte efecte, a fost realizată cu introducerea unei serii Fourier trunchiate.*"' [60] Deși C,|,rC,pj-C $_{H}$,)-C,pj și HC,pj-C,pi-H unghiurile diedrice preferă să fie combinații eclipsate, unele preferă să fie eclipsate. [61] Teoria orbitală moleculară a fost folosită pentru a explica motivele chimice care stau la baza. Oxigenii carhonil preferă să eclipseze hidrogenii *a* sau *carbonii* ai grupărilor alchil (O,pjC,p2 . Cq>vH sau O, $_{p2C}$,|e*C,pi-C,pi). iar oxigenii acil ai esterilor preferă să aibă grupările OR aliniate cu legătura C = O (O,p2 $_{=}$ Csp2 $_{-O}$, p1 . C,pi). Aceste efecte de aliniere a legăturilor sunt reproduse în mod adecvat în calculele câmpului de forță folosind o serie Fourier trunchiată de trei termeni (Ecuația 28-20). În esență, această funcție de torsiune introduce efecte mecanice cuantice într-un sistem clasic de hală și arc, care transformă modelul nostru într-un instrument mult mai puternic, cu o fracțiune din costurile computerului în termeni de cicluri CPU, comparativ cu utilizarea calculelor chimice cuantice .

$$^{M,ui} = 7 \cdot l_{,,} eoso) + -f (l - cos2r>) + — (l + cos3o)$$

V, V-V.

(Ecuația 28-20)

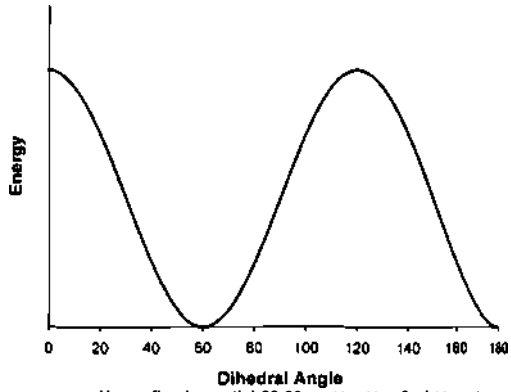


Figura 28-12 ■ Un grafic al ecuației 28-20 cu *V,* = *V>* - 0 și *V* $_{J}$ este un număr pozitiv. Rețineți că curba cutii are o simetrie triplă. Al treilea termen din ecuația 28-20 este folosit pentru a reproduce profile de torsiune asemănătoare etanului despre legăturile simple.

Este ilustrativ să ne uităm la fiecare dintre cei trei termeni din ecuația 28-20 pentru o apreciere completă a modului în care o serie Fourier cu trei termeni poate fi utilizată pentru a afecta echilibrele conformaționale. Figura 28-12 prezintă graficul energiei în funcție de rotația unghiului diedric cu constantele V și V $_{2}$ setate la zero și V $_{t}$ atribuită o valoare pozitivă. Curba are simetrie triplă. Maximele apar la unghiuri diedrice de 0°. 120". și 240°: minimele apar la unghiuri diedrice de 60". 180". JIM) ^{0} , și 360'. Inspecția din figura 28-12 arată asemănarea dintre il și curba de torsiune a etanului. În consecință, al treilea termen descrie efectul etanului fără a recurge la niciun calcul complex.

Dacă VI și V, termenii sunt setați la zero, graficând al doilea tenn prezentat în Figura 28-13. unde V , i se atribuie o valoare pozitivă în seria Fourier trunchiată, relevă semnificația sa fizică. Există minime la 0°. 180°. și 360" și maxime la 90° și 270°. Tlicrefor. al doilea termen în Equa-

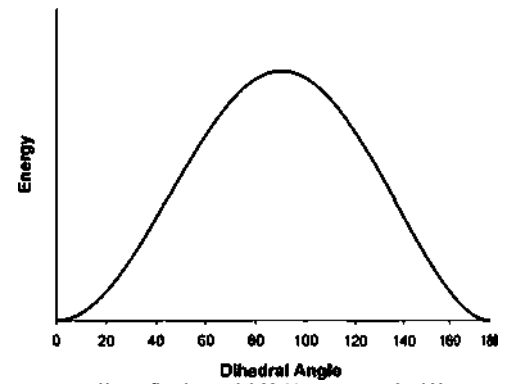


Figura 28-13 ■ Un grafic al ecuației 28-20 cu V, = V $_{s}$ 0. și V $_{2}$ este un număr pozitiv. Rețineți că această curbă are simetrie în două puncte. Al doilea termen din ecuația 28-20 este folosit pentru a reproduce profile de torsiune asemănătoare etilenei despre legături duble

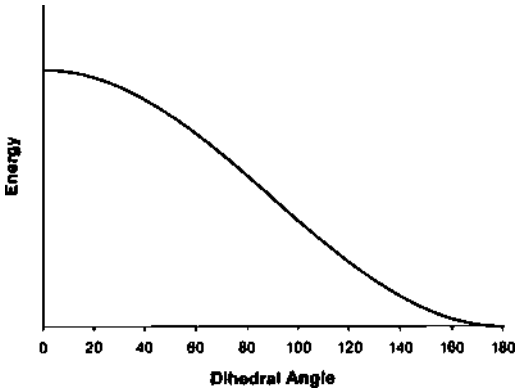


Figura 28-14 ■ **Un grafic al ecuației 28-20 cu $V_2 = V_3 = 0$ și 16 este un număr pozitiv. Rețineți că această curbă are simetrie unică. Interpretarea este mai puțin simplă decât al doilea și al treilea termen din ecuația 28-20. Primul termen din ecuația 28-20 este folosit pentru a ajuta la reproducerea curbelor de torsiune de următorul tip, XC^-C^-X și XC^-C^-X, unde X este de obicei un element electronegativ.**

28-20 este folosită pentru a descrie profilul de energie de torsiune (care apare în jurul legăturilor duble C, $_p$; = C^), care are o dublă simetrie. Adevărata explicație chimică de bază pentru creșterea puternică a energiei observată în rotația în jurul legăturilor duble carbon-carbon poate fi atribuită ruperii legăturii slabe. Legătura tr este o consecință a suprapunerii a două p-orbilale coplanare adiacente. Orice rotație în jurul legăturii C,p2 = Cp, schimbă orientarea orbitalilor p. cu o reducere a suprapunerii și o creștere concomitentă a energiei. De exemplu, etilena, cea mai simplă alchenă, preferă o conformație plată cu unghiurile diedrice HC,p2-C, $_{p2}$ -H fie la 0°, fie la 180°. Când unghiul diedric HC^-C^-H este de 90°. orbitalii p sunt ortogonali și nu există suprapunere. Prin urmare, energia este un maxim de-a lungul curbei de energie potențială unidimensională atunci când HC^-C.pi-H este de 90°.

Semnificația fizică a termenului V este mai puțin intuitivă. Setarea termenilor V și V $_1$ la zero și atribuirea unei valori pozitive a termenului V duce la curba prezentată în Figura 28 14. Termenul V $_1$ este folosit în primul rând ca o modalitate suplimentară de a crește interacțiunile repulsive dintre atomi care au o relație de 1,4 care nu sunt considerate pe deplin de termenii nelegați. Această situație se găsește în mod obișnuit pentru combinațiile de electroni X-Y. XC^pj-Cspj-Y și XC $_{,p\ -Y}$;

Radom. Hehre. iar Pople au fost primii care au dat interpretări fizice ale acestor termeni de torsiune. [62] Pentru flexibilitate maximă în dezvoltarea câmpurilor de forță, trebuie remarcat faptul că V $_b$ V $_2$. iar termenii V3 $_{pot}$ fi fie pozitivi, fie negativi. Deși discuția de mai sus se concentrează pe unghiurile de torsiune carbon-carbon sau carbon-hidrogcn. Ecuația 28-20 se aplică și oricărei alte combinații ijkl, cu orice alte elemente din tabelul periodic utilizat pentru ijk și l. Având în vedere numărul de medicamente care au heterocicluri, un câmp de forță util pentru proiectarea medicamentelor trebuie să abordeze multe combinații de unghi de torsiune.

Termeni suplimentari de interacțiune energetică pot fi adăugați la im dovediți acuratețea descrierii câmpului de forță. Mulți dintre acești termeni suplimentari se încadrează în categoria termenilor încrucișați, în care două mișcări sau interacțiuni sunt conectate sau corelate . De exemplu, în câmpurile de forță cu molecule mici s-ar putea găsi întindere-torsiune, întindere-îndoire, îndoire-îndoire, torsiune -îndoire. și alte interacțiuni. Ecuația 28-21 arată o funcție de întindere-îndoire. Unii dintre acești termeni încrucișați s-au dovedit a fi mai importanți decât alții. Scopul termenilor încrucișați este de a oferi rezultate geometrice mai bune și sunt deosebit de importanți în calcularea spectrelor vibraționale.

E^uh-bcnd = yl(r - Co) + (/- <)!(» - A,I (Ec. 28-211)

Metodele câmpului de forță sunt rapide și precise dacă funcțiile și parametrii de energie potențială din cadrul funcțiilor de energie potențială au fost dezvoltați cu atenție. Pe lângă calculul geometriei moleculare, calculele câmpului de forță sunt utilizate pentru a determina energia dintre conformații.

OPTIMIZAREA GEOMETRIEI

Este important să poți lua o structură moleculară in silico și să o supui minimizării energiei. Acesta este primul pas pentru calculele câmpului de forță și mecanicii cuantice și pentru simulările de dinamică moleculară. Odată ce o structură moleculară găsește o conformație stabilă, proprietățile fizice și chimice pot fi apoi calculate. Scopul minimizării energiei (sau al optimizării geometriei) este de a lua o stare de înaltă energie, care este o funcție a coordonatelor atomice, și de a reduce energia prin optimizarea geometriei. Cu alte cuvinte, minimizarea funcțiilor de energie potențială cu privire la coordonate reduce interacțiunile sterice și electrostatice. Acesta este un tip de problemă de calcul familiară studenților care au trebuit vreodată să localizeze punctele staționare ale unei ecuații date. Amintiți-vă că extremele (maxime și minime) ale unei funcții matematice *fix'),* cu o - variabilă independentă x. au primele derivate egale cu zero./'(x) = 0. A doua derivată *f''(x)* va fi pozitivă dacă este minimă și negativă dacă este maximă. Figura 28-15 arată

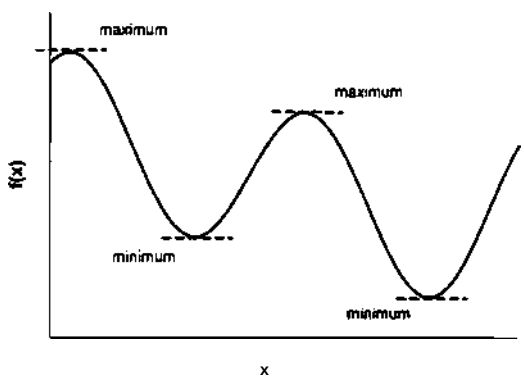


Figura 28-15 ■ **O funcție atematică arbitrară cu maxime și minime. Prima derivată a unei funcții este zero la maxim sau minim, *f'M* = 0. A doua derivată este pozitivă (*fix)* = + valoare) dacă punctul staționar este un minim, sau este negativă *(f(x)* = -valoare) dacă punctul staționar este un maxim.**

un exemplu de funcție. J(x), cu două minime și două maxime.

De obicei, o structură moleculară este introdusă într-un pachet software de modelare moleculară prin fragmente de șablon sau printr-un mod de schiță. De asemenea, este posibil să descărcați structuri din bazele de date structurale. Structurile construite sau descărcate nu au o geometrie optimă bazată pe ecuațiile de energie potențială a câmpului de forță; adică. ele nu ocupă starea cea mai scăzută de energie în vid. Algoritmii de minimizare sunt scriși pentru a lua o structură de pornire și a minimiza energia, ceea ce se traduce prin căderea structurii în cel mai apropiat puț de energie potențială de pe suprafața conformațională a hiperenergiei. Cu cât structura este mai complexă, cu atât mai multe minime sunt disponibile în spațiul conformațional. Butanul, o hidrocarbură simplă, este un exemplu informativ. Are trei minime disponibile. Minimizarea energiei necesită o serie de iterații din cauza naturii neliniare a funcțiilor de energie potențială a câmpului de forță. Stratagema generală este de a transforma optimizarea neliniară completă într-o serie de linearizări iterative locale, iar această abordare funcționează bine. Atomii dintr-o structură moleculară sunt mișcați în pași mici în direcția care duce la o scădere a energiei sistemului. Mărimea și direcția pașilor sunt determinate de metoda specifică utilizată, bazată pe ecuația 28 3, și ilustrate pentru un caz unidimensional în Figura 28 16.

Optimizarea geometriei poate fi împărțită în două mari categorii: metode de ordinul întâi și metode de ordinul doi. Primul folosește derivatele prime pentru a determina dimensiunea și direcția pasului, în timp ce cel de-al doilea folosește atât derivatele primare, cât și cele a doua. Metodele de ordinul întâi includ *cea mai abruptă coborâre* (SD) și *gradient conjugat* (CG). Metoda de ordinul doi discutată mai jos este cunoscută ca abordarea de optimizare a geometriei Newton-Raphson (NR); există multe variante ale acestei metode. Din nou, conceptele de minimizare a unei funcții nu sunt noi; au fost dezvoltate cu ani în urmă. („Newtonul" din Newton-Raphson este Sir Isaac Newton.) Scopul imediat al unei minimizări a energiei este găsirea unei -deplasări adecvate ț„ care, după cum am menționat mai sus, este opus gradientului de energie potențială. Cu alte cuvinte, atomii sunt mișcați în direcția forțelor. Deplasarea este

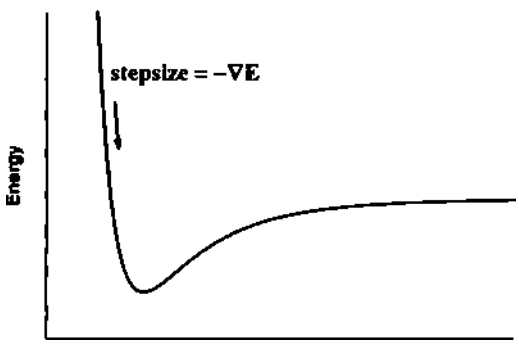


Figura 28-16 ■ Direcţia mărimii pasului într-o minimizare a energiei este spre valoarea minimă

adăugat la coordonatele la fiecare pas și este actualizat printr-o recalculare rapidă a energiei totale a câmpului de forță.

SD este cea mai simplă abordare. [6 ' 65] Dimensiunea pasului din SD 4 este pur și simplu luată ca un gradient negativ scalat, așa cum se arată în ecuația 28-22, unde V (del), un operator vectorial, este gradientul așa cum este definit de ecuația 28-23 și A este o constantă de scalare. Algoritmul SD este ineficient atunci când curba energiei potențiale nu este foarte abruptă. Deci, pe măsură ce se apropie de minim, unde panta curbei este mai plată. Algoritmii SD devin ineficienți în comparație cu alte metode.

$$8_{„} = -^{„}E_{„„}d \qquad \text{(Ec. 28-22;}$$

$$V = \qquad \text{(Eq- 2k-23i}$$
$$\backslash dx\ dy^{1} dz\ J^{1}$$

Metoda CG, prezentată în ecuația 28-24, este utilizată pe scară largă. [66-67] Oferă o convergență mai bună decât algoritmii SD. După cum sugerează și numele, dimensiunea pasului anterior împreună cu gradientul curent determinat de energia totală a câmpului de forță este utilizată pentru a determina dimensiunea pasului următor. Un factor de scalare suplimentar *c* este găsit pentru a îmbunătăți rezultatele.

$$;_{„„} = ;_{„} + <-8., \text{(Ec. 28-241}$$

Metoda Newton-Raphson folosește informațiile obținute prin luarea primei și a doua derivate ale energiei în raport cu coordonatele. [22 6] -' Combinația ambelor derivate prima și a doua oferă o metodă puternică de a localiza minimele. Acesta poate fi un proces consumator de timp din cauza manipulărilor matricei care trebuie întreprinse pentru sistemul 3N, unde N este numărul de atomi. În ecuația 28-25. V ^{2} este produsul scalar al lui V înmulțit cu el însuși. Rețineți că V ^{2} este un operator scalar.

$$= c\ £]\ +4\ k\backslash\{4i\ +4]\ +4\ U$$
$$\backslash dx\ dy^{1} dz\ I\backslash dx\ dy'\ dz\ I\ dy\ dz\ I$$

Niciuna dintre metodele de optimizare a geometriei discutate găsește minimul global.

CĂUTAREA CONFORMAȚIONALĂ

După cum sa indicat mai sus, este important să puteți explora spațiul conformațional pentru a determina ce aranjamente ale atomilor (conformații)

(Eq. 28-25)

sunt fezabile din punct de vedere energetic. Proprietățile fizice observate (cg. $V^2 = V \cdot V$ căldurile de formare) sunt medii statistice ale tuturor conformațiilor disponibile. Majoritatea moleculelor organice au minime de energie multiple. În cazul proiectării medicamentului, poate fi important să eșantioneze numărul posibil de conformații pe care le poate adopta o moleculă de medicament. De obicei, un medicament din complexul medicament-receptor adoptă o *conformație bioactivă* care diferă de oricare dintre minimele locale sau minimele globale. Din analiza multor perechi de plumb și medicament, molecula medie asemănătoare medicamentului are mai multe grade de libertate (adică este mai flexibilă) decât compușii de tip plumb. Inițial, acest lucru poate părea contraintuitiv, deoarece misiunea unui medicament este să se lege grupările sale funcționale de grupările funcționale complementare ale receptorului. Se dovedește că un medicament flexibil este superior unuia cu o conformație blocată, deoarece orientarea exactă într-o moleculă constrânsă confonnalial.

poate să nu fie optimă pentru interacțiunile cu receptorul. Mai mult peste. superioritatea potențială a unui medicament flexibil poate fi înțeleasă atunci când se consideră că atât receptorul, cât și moleculele mici trebuie să se modeleze pentru a forma complexul medicament-receptor. Un medicament flexibil se poate contorsiona mai ușor pentru a ajunge la buzunarul de legare și se poate ajusta în consecință pentru a forma interacțiunile necesare. Un medicament rigid cu grupurile sale funcționale blocate în loc poate fi mai limitat în capacitatea sa de a ajunge la locul țintă și. odată acolo, să se poziționeze corect. Desigur, conform ipotezei de potrivire indusă Koshland, se știe că atât moleculele mici, cât și macromoleculele se adaptează pentru a forma complexe proteină-ligand.

Înainte ca căutarea conformațională să fie discutată în detaliu , este esențial să existe un vocabular comun. Termenii *conformer* și *conformație* pot fi definiți în raport cu curba energiei potențiale hutane (Fig. 28-11). Există un număr infinit de conformații pe curbă, deoarece distanța dintre oricare două puncte de pe orice curbă poate fi cât se dorește. *Conformațiile* se referă atât la maxime, cât și la minime și la toate pozițiile dintre acestea. Un *conformer,* pe de altă parte, se referă la conformația din partea de jos a puțului de energie potențială, care este un minim. Privind cazul simplu al butanului, se vede cu ușurință că există trei puțuri de energie potențială. Fiecare structură moleculară are un minim global, cea mai mică energie absolută, dar există multe minime. Pentru butan, minimul global corespunde *anti-* conformerului. Se vorbește despre minimizarea energiei, nu despre optimizarea energiei (discutată mai sus), deoarece funcțiile de energie potențială sunt minimizate, nu încercarea geometriei. *Optimizarea geometriei* este termenul echivalent, deoarece structura este *optimizată* conform ecuațiilor câmpului de forță .

De ce este necesară explorarea spațiului conformațional? În primul rând, așa cum sa discutat mai sus, algoritmii de minimizare a energiei sunt proiectați să caute cel mai apropiat minim de poziția de pornire. Deci pentru butan, dacă am avea o geometrie de intrare inițială în care unghiul diedric C $_{1}$p $_{J}$-C $_{1}$p $_{)}$-C,pi-C<p3 era de 90'. structura moleculară ar fi minimizată cu energie la conformerul *gauche* . Dacă am începe de cealaltă parte a barierei de 120°, unde unghiul diedric C,p $_{J}$-C,pi-C $_{MI}$rC,p $_{1}$era de 150°. structura moleculară ar fi minimizată cu energie la *anti-* conformer. În al doilea rând, unele conformații sunt mai importante decât altele. În al treilea rând, așa cum s-a menționat mai sus, multe probleme fizice sunt o consecință a unei medii statistice a conformerilor prezenți. În al patrulea rând, a avea un algoritm de căutare conformațional este o verificare împotriva existenței unor date structurale părtinitoare. În cazul butanului, dacă s-ar cunoaște doar *anti* butan, ar lipsi multe informații. Majoritatea moleculelor asemănătoare medicamentelor sunt structural mai complexe decât butanul, dar această hidrocarbură este un exemplu simplu.

Importanța cunoașterii conformațiilor disponibile pentru predicțiile proprietăților poate fi ilustrată analizând ciclohexanul substituit. Pentru cyelohcxanol. raportul ecuatorial axial este derivat folosind statistica Boltzmann pentru a calcula raportul. Ecuația 28-27 arată ecuația Boltzmann, unde *P,* este probabilitatea de a găsi o conformație./; este un factor de frecvență care indică degenerarea energiei. *Ej* este energia relativă (kcal/mol). *R* este constanta gazului (0,0199 kcal/mol-K), iar Fis temperatura (K). Pentru calculele temperaturii camerei, produsul *RT* este de 0,59 kcal/mol. Dacă s- *ar lua o* singură *conformație a ciclohexanolului axial și* s-a comparat cu o singură conformație a ciclohexanolului ecuatorial
hexanol. ar rezulta un raspuns gresit. Modul corect de a face calculele este să priviți toate confonațiile axiale și ecuatoriale posibile. Cu ciclohexanol. acest lucru nu este dif- Ftcult și se poate face prin modificarea manuală a orientării grupului OH. Pentru structuri mai complexe, trebuie utilizate rutine de căutare conformațională.

f< ^

= = V'^ ^{28,271}

Tabelul 28-1 prezintă cele trei conformații axiale și ecuatoriale posibile. Înlocuirea în ecuația 28-27 generează raportul calculat al fiecărui conformer. Deoarece MMFF94 a fost parametrizat pentru a reproduce calculele mecanicii cuantice . este ilustrativ să privim raportul calculat cu MMFF94. Distribuția

$$\sum f_{e^{-E_i/RT}} = (2)e^{\frac{-0.000}{0.593}} + (1)e^{\frac{-0.199}{0.593}} + (2)e^{\frac{-0.323}{0.593}} + (1)e^{\frac{1.011}{0.593}}$$

medie Boltzmann poate fi apoi comparată cu datele experimentale, precum și cu celelalte rezultate ale câmpului de forță.

Ecuația 28-28 conturează procedurile pentru calcularea numitorului din ecuația 28-27. Rețineți că în Tabelul 28-1. intrările l și 2 (precum și 4 și 5) sunt echivalente ca energie, cu energii conformaționale relative de 0,000 kcal/mol și -0,323 kcal/mol. respectiv. În consecință, factorul de frecvență este 2 pentru ambele cazuri. Însumarea ecuației 28 28 este arătată în ecuația 28-29 ca fiind 4,057.

+ 0,182 = 4,057 (Ecuația 28-29)

Raportul pentru fiecare intrare din Tabelul 28-1 poate fi calculat folosind
(Eq. 28-28)

t-'"™ = 2.00 + 0.715 + 1.160

ecuația 28-27. Este mai interesant să ne uităm la însumarea conformațiilor ecuatoriale totale calculate față de totalul conformațiilor ciclohexanolului axial, care, pe o bază procentuală, este calculată prin ecuațiile 28-30 și 28-31. Rezultatele MMFF94 dau aproximativ 67% ecuatorial și 33% axial. Acest lucru este în strâns acord cu calculele mecanice cuantice Hartree-Fock (HF) 6-3IG(d) de 66% ecuatoriale și 34% axiale, care este în acord rezonabil cu datele experimentale. Procentele calculate cu MM3 sunt de 82% ecuatoriale și 18% axiale, în timp ce procentele calculate cu câmpul de forță Tripos produc 46% ecuatorial și 54% axial. În general, câmpul de forță Tripos este calitativ (în cel mai bun caz) și documentele nu oferă valori energetice deosebit de bune, așa că trebuie să fiți precauți atunci când încercați să faceți predicții precise folosind metodele câmpului de forță.

Pni«»,.^ X 100«

Fl. 160 + 0,1821
| 4.057 I

(100%)

12.00 + 0.7151
[4.057] (100%) = 66.9% (Eq. 28-30)

$$100\% = \left[\frac{\sum_{\text{axial}} f_{e^{-E_i/RT}}}{\sum_{\text{all conformers}} f_{e^{-E_i/RT}}}\right]$$

(1001) = 33.11 *(Eq. 28-31)*

TABLE 28-1 Three Axial and Three Equatorial Conformations of Cyclohexanol With Their Relative Energies Calculated Using Force Field (MMFF94, MM3, Tripos) and Ab Initio Quantum Mechanics (6-31G(d,p) or M1G)**

No.	Conformer	MM3	Sybyl	MMFF	HF
1		0000	0.129	0.000	0000
2		0,000	0.129	0.000	0.000
3		0.942	0.063	0.199	0.200
4	O	0.834	0.000	0.323	0.244
5	J H	0.834	0.000	0.323	0.244
6	H-o	2.637	0.051	1.011	1.632
	Ratio	81.5:18.5	46.2:53.8	67.0.33.0	66.2:33.8
		0.88	-0.09	0.42	0.40

Scopul căutării conformaționale este de a găsi toate valorile posibile ale unghiurilor diedrice care ar putea fi atribuite fiecărei legături rotative dintr-o structură moleculară. Căutarea conformațională poate fi împărțită în două categorii generale: ***căutarea sistematică și*** căutarea ***nesistematică*** . După cum sugerează și numele, căutarea sistematică utilizează metode care sunt garantate pentru a găsi toate minimele în parametrii de căutare definiți, în timp ce căutarea nesistematică utilizează abordări statistice. Căutarea atică a sistemului include căutarea pe grilă, conducerea prin torsiune și căutarea restrânsă. Căutarea nesistematică include geometria dinamică, stocastică (aleatorie) și distanță.

Căutarea sistematică a fost descrisă ca o eșantionare exhaustivă a spațiului conformațional." [69] , dar succesul este o funcție a numărului de incremente utilizate pentru a explora fiecare unghi diedru rotativ. Nici o conformație nu va fi trecută în considerare (cu excepția cazului în care parametrii de căutare nu sunt suficient de mici). O simplă analogie ar trebui să clarifice acest lucru. Imaginați-vă că mergeți de-a lungul unei autostrăzi asfaltate cu ochiul legat de ochiuri. poate fi localizat este o funcție de dimensiunea pasului și de distanța parcursă. Cu cât mersul este mai lung, cu atât se parcurge mai repede pe drum, dar cu o probabilitate redusă de a găsi toate gropile, în general, căutarea sistematică nu poate face față solvenților, iar metoda este susceptibilă doar de a căuta mai puține unghiuri diedrice, din cauza exploziei exponențiale care rezultă în cantități mari de 2-3 din timpul computerului sunt cheltuite deoarece sunt necesare mici incremente de unghi diedric pentru fiecare legătură rotativă.

În căutarea în grilă (GS), fiecare unghi de torsiune este examinat, dar structura nu este supusă optimizării geometriei.

Conform ecuației 2-30. numărul conformațiilor generate crește exponențial odată cu numărul de legături rotite . Unghiul de torsiune este GS. în timp ce restul structurii (cu excepția torsiunii care este rotită sistematic) este minimizată de energie. Multe programe au această caracteristică, iar energiile conformaționale precise se obțin cu minimizarea.

Căutarea nesistematică este de obicei mai potrivită pentru molecule mai mari și pot fi incluși solvenți. [70] [71] În general. este necesar mai mult timp pentru aplicarea analizelor statistice pentru „completitudinea" unei căutări. Deși căutările stocastice sunt utile, există o incompletitudine inerentă acestora. Căutarea stocastică poate folosi coordonate interne sau carteziene. De la o conformație de pornire cu energie scăzută, coordonatele carteziene sunt randomizate cu un „kick" . conformații nerealiste de înaltă energie. Geometria randomizată este minimizată cu o forță Held, iar structura nou generată este comparată cu structura originală conform algoritmului Metropolis (MA 7) · poate fi reținut și în acest al doilea caz, se calculează un factor Boltzmann (Ecuația 28 27). care se compară apoi cu un număr aleator între 0 și l. Dacă factorul Boltzmann este mai mic decât numărul generat aleatoriu, conformația este acceptată; în caz contrar, se respinge.

Cu toate metodele, există puncte forte și limitări. Căutarea în contradictoriu nu face excepție. O comparație a metodelor a fost efectuată pe cicloheptadecan în efortul de a afla „ce confonții sunt populate în mod semnificativ la temperatura camerei sau în, să zicem 3 kcal/mol din minimul global?" [7] „Autorii au ajuns la următoarele concluzii : *(a)* eficacitatea căutării pare să depindă în mare măsură de metoda utilizată și *(b)* cu excepția geometriei distanței . toate metodele ar putea localiza minimul global; niciuna dintre metode nu a găsit toate cele 262 de conformații cu energie scăzută într-o singură căutare. Datorită importanței căutării conformaționale, de la acest studiu de referință au fost dezvoltați algoritmi mai noi.

Algoritmul Confort, dezvoltat în laboratorul lui Robert Pearlman, efectuează o căutare sistematică peste toate combinațiile posibile de „intervaluri de unghiuri diedrice demne", mai degrabă decât să caute peste toate combinațiile posibile de unghiuri diedrice per se. Optimizări parțiale foarte rapide sunt efectuate pentru fiecare astfel de combinație de intervale de unghi diedre. Fiecare dintre intervalele de torsiune generate de Confort are un singur minim local și este urmat de minimizarea energiei. Deși este încă de ordin exponențial, numărul de incremente utilizate pe rotor este în mod obișnuit între 2 și 4. ceea ce face algoritmul Confort extrem de rapid și

permițând utilizarea lui pentru căutarea inelelor și sistemelor inelare în plus față de substructurile aciclice. [74]

Au fost concepute metode care modifică hiperspațiul de energie potențială, care au fost utile în localizarea minimului global. Informațiile derivate a doua, discutate mai sus, indică curbura suprafeței de energie, care poate fi aplatizată sau umflată, în funcție de faptul că suprafața are o curbură pozitivă (derivată a doua negativă) sau, respectiv, curbură negativă (derivată a doua pozitivă). [75]

Algoritmii genetici (GA) au devenit populari pentru multe aplicații în știință, inclusiv pentru determinarea conformațiilor posibile. [76] Utilizarea pe scară largă a GA poate fi atribuită naturii lor robuste, simplității și eficienței de calcul. O abordare a eșantionării stocastice a hipersuprafeței de energie conformațională folosește un GA cu o funcție de fitness care încearcă să selecteze valorile unghiului diedric care conduc la conformere cu energie scăzută și. eventual, încearcă simultan să selecteze valorile unghiului diedric corespunzătoare conformațiilor „diverse". Deși rezultatele căutării bazate pe GA sunt incomplete, energiile utilizate pentru a „marca" diferite conformații sunt calculate într-un mod adecvat. [74]

O altă abordare stocastică implică algoritmul de „poling" . [77] care localizează minime și crește artificial hiperspațiul energetic conformațional până când nu există minime în acea locație. Numele provine din analogia cu așezarea literală a unui stâlp în puțul de energie și tragerea în sus a suprafeței din jurul stâlpului, ca și cum ați ridica un cort de circ. Toate metodele care implică remodelarea suprafeței de energie potențială suferă de modificări ale suprafeței explorate. Creșterea artificială a hipersuprafeței de energie conformațională în apropierea fiecărei conformații cu energie scăzută asigură că nu vor fi selectate conformațiile din apropiere. Deși această abordare este mult mai rapidă decât abordările bazate pe GA, algoritmii de poling sunt adesea mai puțin fiabili. Ei nu reușesc să găsească conformații cu energie scăzută, deoarece conformațiile selectate se bazează pe valori perturbate artificial ale energiei conformaționale.

SIMULĂRI DE DINAMICĂ MOLECULARĂ

Configurația moleculară este o funcție de timp. Sistemele moleculare nu sunt staționare: moleculele vibrează, se rotesc și se rotesc. Calculele câmpului de forță și proprietățile prezise de acestea se bazează pe un model staționar. Ceea ce este necesar este o modalitate de a prezice ce mișcări vor suferi atomii dintr-o moleculă la diferite temperaturi. Simulările de dinamică moleculară (MD) folosesc mecanica clasică - metodele câmpului de forță - pentru a studia mișcările atomice și moleculare pentru a prezice proprietățile macroscopice. [711]

Simulările MD au potențialul de a dezvălui informații importante asupra interacțiunilor medicament-receptor, dar unele ipoteze importante ar trebui revizuite:

1. Sistemele moleculare se supun mecanicii clasice.
2. Forțele intense asupra fiecărui atom sunt egale cu gradientul negativ al energiei potențiale.
3. Energia potențială poate fi calculată din câmpurile de forță.
4. Temperatura este proporțională cu viteza.
5. Media de timp este egală cu media ansamblului, care este cunoscută sub numele de ipoteza ergodică.

În aplicarea mecanicii clasice pentru a simula mișcarea moleculară . este necesar să folosim legile mișcării lui Newton. Cele trei legi sunt rezumate mai jos:

1. *Legea inerției:* Un corp rămâne în mișcare sau în repaus dacă nu este acționat de forțe exterioare.
2. *Definiția fundamentală a forței:* masa X accelerație.

$$F = nv^{\wedge} = ma \qquad \text{(Ecuația 28-32)}$$

3. *Legea acțiune-reacție:* Pentru fiecare acțiune, există o reacție egală și opusă.

$$F^{\wedge}{}_{t} = F^{\wedge} = -F,^{\wedge} \qquad \text{(Ecuația 28-33)}$$

Folosind ecuația 28-32 ca punct de plecare, masa *nt* poate fi eliminată și integrată în raport cu timpul *t* conform ecuației 28-34 pentru a da ecuația 28-35. unde v este viteza și *C* este constanta de integrare. Este o chestiune simplă să determinați constanta de integrare. La momentul inițial, $t_2 = li,$ ceea ce înseamnă că *iiSt* = 0. Prin urmare, constanta de integrare trebuie să fie egală cu viteza inițială (C = M.

$$\wedge \; d \; ' = \wedge \; dl \quad \text{(Ec. ' 28 ' 34)}$$

$$^{\wedge} - i' - {}^{a}(h \sim ti) + C = aSt + v_{0} \quad \text{(Ec. 28-35)}$$

Integrarea ecuației 28-35 oferă distanța pe care a parcurs-o o particulă de la poziția sa inițială *r* la momentul *t* până la noua sa poziție *r(t + St) M t + St* (Ecuația 28-36).

$$rit + Sr) - {}^{\wedge} aSt^{/} + i'_{0}\, r + rit) \quad \text{(Ecuația 28-36)}$$

Ecuațiile 28-35 și 28-36 sunt cunoscute sub denumirea de ecuații ale mișcării lui Newton . Simulările MD aplică aceste două ecuații tuturor atomilor dintr-o structură moleculară. Conform teoremei cinetico-moleculare, energia cinetică este proporțională cu temperatura. Această relație remarcabilă este prezentată în ecuația 28-37 fără derivație, unde *N* este numărul de molecule, *k* este constanta Boltzmann și Tis este abso-

timp MD. S-a învățat că cel mai bun pas de timp ar trebui să fie l/10 din cea mai mare frecvență din sistem. Cea mai mare frecvență este asociată cu vibrațiile de legătură. Cea mai mare frecvență (r_{m} „ = IO ^{1} ' ^{1} sec ^{1}) implică legături CH. Deoarece cea mai mare frecvență este invers proporțională cu perioada de oscilație, pasul de timp At este de obicei 10 ^{15} sec sau I fs. Timpi mai lungi de simulare pot fi atinși cu un factor de 2 sau 3 dacă vibrațiile legăturii CH sunt dezvoltate în cazul în care vibrațiile legăturii CH sunt constrânse în cazul în care constrângerea algoritmului SHAKE a fost determinată. vibrații ale legăturilor CH [79]

Când se calculează structurile proteinelor, trebuie să existe un model de solvație bun. Deoarece apa joacă un rol critic în reacțiile enzimatice și stabilizarea proteinelor, este important să existe modalități eficiente de modelare a apei. În proiectarea bazată pe structură a inhibitorilor virusului imunodeficienței umane (HIV), de exemplu, prezența unei singure molecule de apă în cavitatea de legare a fost exploatată în mod eficient în proiectarea medicamentului bazat pe structură. Există în esență două moduri de a include solventul în simulările MD: *(a)* modele de solvenți continuu și *(b)* modele de solvație explicită. În principiu, acesta din urmă ar trebui să ofere

^{n}

$$^{\wedge} m,(r)^{:} = 5\, NkT \quad \text{(Ecuația 28-37)}$$

Pașii fundamentali într-o simulare MD pot fi rezumați:

1. Minimizarea energiei
2. Încălzire
3. Echilibrare
4. Se execută producția
5. Analiză

Este informativ să revizuiți unele dintre informațiile referitoare la pașii de

simulări de proteine mai precise, dar depinde foarte mult de modelul de apă utilizat.

Cel mai simplu model de solvent continuu pur și simplu ajustează constanta dielectrică pentru a egala dielectricul mediu. O aproximare utilizată pe scară largă în simulările MD este cunoscută sub numele de constantă dielectrică dependentă de distanță. În această abordare, constanta dielectrică este setată egală cu distanța *r,i.* așa cum se arată în ecuația 28-38. Energia electrostatică este acum proporțională cu l/r mai degrabă decât cu l/r. Când a fost propus pentru prima dată, ideea a fost să contribuie la reducerea timpului CPU. Raționalizarea este că sarcinile pe doi atomi nelegați dintr-un macromole cul sunt separate de proteină, ceea ce ar trebui să reducă termenii de interacțiune. Astfel, energia de interacțiune ar trebui să scadă mai repede decât l/r, deoarece sarcinile sunt mascate.

$$= \wedge_{4} \wedge = \wedge 4 \wedge : \qquad \textbf{(Ecuația 28-38)}$$

Cealaltă abordare este de a trata solventul în mod explicit. Există o serie de modele de apă disponibile. [1] „' Două dintre cele mai multe

Modelele de solvenți cu apă utilizate pe scară largă sunt SPC [SI] și T1P3P." ; În primul, atomul de oxigen are o sarcină de -0,41 lungimea legăturii este de 0,957 A.

Pentru a evita potențialele probleme de interfață apă-vacuum care ar putea apărea într-o simulare MD, condițiile la limită periodice sunt utilizate în mod obișnuit. [11] ' Practic, o proteină este înconjurată de o formă dreptunghiulară de apă cu un număr definit de structuri de apă. Această cutie este apoi înconjurată pe fiecare față de o altă cutie de apă. Când se realizează simularea MD. apa din apropierea marginilor cutiei centrale care contine proteina poate pleca si poate fi inlocuita cu o apa care vine din cutia de apa de pe partea opusa. Această procedură asigură că apele din interiorul cutiei centrale de găurire rămân constante.

Forțele cu rază lungă de acțiune găsite în termenii nehondrați din ecuația 28-19 prezintă unele dificultăți unice pentru simularea MD. Calcularea acestor termeni energetici necesită un proces intensiv. O soluție timpurie a fost să impună limite de 8 până la 10 A. Deși acest lucru a salvat în mod dramatic timpul de simulare, structurile proteinelor nerealiste au rezultat după curse lungi. Au existat mai multe posibile soluții, inclusiv limitări mai lungi și actualizarea mai rar a acestor interacțiuni dincolo de limita standard. [89] O abordare foarte atractivă pentru a ocoli cu totul această problemă, propusă de Darden. York și Ped Ersen. a folosit metoda Ewald a ochiurilor de particule (PME). [85]

Calculele de perturbare a energiei libere (FEP) [86, 87] permit comparații directe AAG între un medicament D care se leagă de o proteină P pentru a forma complexul medicament-proteină DP și un analog structural D' și aceeași proteină P (vezi Fig. 28-17. care descrie ciclul de perturbare a energiei libere). Determinarea energiilor libere de legare, AG) și AG2 , experimentele pot fi dificile și consumatoare de var. Conversia D în D'. AG, și DP în D'-P. AG.,, este fictiv experimental . Astfel de conversii ar echivala cu alchimie. Conversiunile pot. totuși, să fie efectuate in silico.

Figura 28-17 ■ **Calculele de perturbare a energiei libere (FEP) profită de un ciclu termodinamic. Aici, *reacția de sus* arată un medicament D care se combină cu o proteină P pentru a forma complexul medicament-proteină DP cu o schimbare de energie liberă AG ; Reacția *de jos* arată un alt medicament D' care se combină cu o proteină P identică pentru a forma un al doilea complex medicament-proteină D'-P cu o schimbare de energie liberă AG/. Ambele reacții observabile fizic au o schimbare de energie liberă, AG, asociată cu ele. Diferența de energie liberă dintre cele două reacții medicament-proteină este AAG = AG/ - AGi Conform primei legi a termodinamicii (legea conservării energiei), conversiile fictive, AG $_3$ și AG.), trebuie legate de AAG experimental.**

Într-un ciclu termodinamic. Ecuația 28-39 trebuie să fie valabilă, deoarece diferențele de energie depind doar de stările inițiale și finale. Scăderea AG :t și AG; din ambele părți ale ecuației 28-39 furnizează ecuația 28-40 rearanjată. Recunoscând că AAG = AG $_2$ - AG,. Ecuația 28-40 poate fi simplificată pentru a da ecuația 28-41. Această relație remarcabilă, profitând de ciclul termodinamic, indică faptul că diferențele de energie liberă bazate pe alchimia in silico trebuie să fie echivalente cu AAG experimental. Metoda a fost utilizată pentru a calcula și compara energiile de legare pentru multe complexe diferite medicament-proteină. Deși abordarea este stimulativă din punct de vedere intelectual, necesită resurse informatice semnificative.

AG, + AG- = AG, + AG $_4$ (Ec. 28-39)

AG- - AG, = AG, - AG, (Ec. 28-40)

AAG = AG, - AG. (Ecuația 28-41)

O altă aplicație de interes pentru chimiștii medicinali implică ciclul de perturbație termodinamică aplicat calculelor proprietăților relative. De exemplu, calcularea directă a solvației unui medicament mic necesită timpi extinși de simulare. Medicamentul trebuie să se transfere din în vacuo într-un mediu apos. Acest transfer de la faza gazoasă la faza apoasă este intensiv CPU, având în vedere că solventul trebuie reorganizat pentru a găzdui solutul. Calcularea unui al doilea analog de medicament va implica un proces similar. Folosirea unui ciclu termodinamic, totuși, poate accelera procesul (analog cu discuția de mai sus pentru legarea medicament-proteină).

Există două tipuri de mișcare (hannonic și stocastic) care pot fi studiate prin simulări MD. *Simulările Hannonice* se referă la oscilații în apropierea echilibrului (adică în apropierea minimului unui puț de energie potențială). *Stochastic* se referă la simulări care duc de la un minim local la altul minim local.

De la un oscilator armonic, frecvențele pot fi calculate conform ecuației 28-42. unde *k* este constanta de întindere și *m* este masa. Extinderea conceptului de la o singură masă ținută pe o suprafață de un arc la N panicule necesită o extindere a expansiunii seriei Taylor (Ec. 28-13) la o formulare matrice de derivate secundare parțiale. Fiecare mod are asociate propriile sale constante de forță, frecvență și deplasări relative de 3N. Modurile normale sunt semnate pentru spectrul experimental IR sau Raman.

$= {}^{2X}{}_{,}{}_{42}{}_{,}$

Simulările MD au fost aplicate pentru a genera noi con formații. [7]'■ ** Ideea de bază este să adauge suficientă energie termică (prin temperaturi ridicate) și să efectueze simulările suficient de mult pentru ca sistemele moleculare să depășească barierele conformaționale. După finalizarea simulărilor . traiectoria poate fi revizuită. Temperatura sistemului poate fi răcită pentru a preleva noi conformații potențiale. Simulările MD sunt potrivite pentru molecule mai mari . iar solventul poate fi inclus. Nu sunt folosite mijloace statistice sau geometrice pentru a determina caracterul lor complet. În general. Simulările MD nu sunt la fel de eficiente ca metodele stocastice sau ale geometriei distanței.

MECANICA CUANTICA

Una dintre marile realizări teoretice ale secolului al XX-lea a fost dezvoltarea mecanicii cuantice. [15] Interpretările filozofice ale mecanicii cuantice pot fi considerate ciudate din punctul de vedere al experiențelor noastre practice de zi cu zi în lumea macroscopică. Cu toate acestea, aplicațiile mecanicii cuantice la legăturile chimice au schimbat modul în care chimiștii gândesc structurile moleculare și au făcut din chimie o subdisciplină a fizicii. Multe efecte chimice inexplicabile pot fi înțelese în contextul calculelor orbitalelor moleculare (MO). De exemplu . efectul anomeric observat în chimia carbohidraților poate fi raționalizat ca o combinație de interacțiuni MO și efecte electrostatice. Deși chimiștilor le place să urmeze exemplul lui GN Lewis și să scrie structuri moleculare simplificate (structuri Lewis), moleculele sunt cu adevărat nuclee încorporate într-o mare de electroni. Este remarcabil că atât de multe structuri organice pot fi reprezentate, ca o primă aproximare . prin legături chimice localizate și perechi singure de electroni. După cum poate atesta orice student care urmează un curs de chimie organică, reactivitatea chimică și proprietățile fizice pot fi explicate, în multe situații, prin extinderea conceptelor noastre de legături simplificate pentru a include rezonanța și delocalizarea electronilor . Deoarece cele mai multe medicamente (sau molecule organice) și interacțiunile lor cu macromoleculele sunt responsabile pentru efectele biologice observate numite „acțiunea medicamentului". este destul de rezonabil să folosim metode teoretice MO pentru a înțelege distribuțiile electronilor și pentru a prezice proprietățile fizice ale structurilor asemănătoare medicamentelor. Singurul mod în care acest lucru poate fi realizat este prin utilizarea chimiei cuantice, deoarece metodele câmpului de forță nu tratează în mod explicit electronii.

Istoria mecanicii cuantice, deși fascinantă, este prea lungă pentru a fi discutată aici, la fel ca și o dezvoltare completă a teoriei. Scopul acestui capitol este de a prezenta conceptele în mod succint pentru cititorii care nu au urmat niciodată cursuri de chimie fizică, unde aceste subiecte sunt mai pe deplin dezvoltate. Accentul este pus pe urmărirea ordinii logice a conceptelor, nu pe detaliile matematice, ceea ce înseamnă că unele relații au fost simplificate. Cu elementele fundamentale prezentate mai jos, este posibil să înțelegem impactul pe care îl are mecanica cuantică. și va continua să aibă, pe chimie medicinală încercare. Secțiunile care urmează conțin referințe la aplicațiile mecanicii cuantice în CADD.

Începem cu contribuțiile lui Max Planck. La începutul secolului al XX-lea, fizica era într-o criză teoretică. Se credea că ecuațiile lui Newton și teoria electromagnetică a lui Max Well ar putea explica toate fenomenele naturale . dar aplicarea acestor metode clasice de mecanică la emisia de radiații electromagnetice din „corpurile negre" perfecte nu s-a corelat cu experimentul. În tratamentele teoretice, s-a presupus că radiația rezultă din oscilatorii microscopici, iar concluzia inevitabilă a mecanicii clasice a fost că oscilatorul dispunea de o gamă continuă de energii. Planck a sugerat în 1900 că energia asociată oscilatorilor era o funcție a valorilor integrale ale cuantelor (Ec. 28-43). unde *E* este energia oscilatorului, *h* este constanta lui Planck (6,626 X 10 ^{u} J-sec). iar *v* este frecvența. Sugestia a funcționat, dar mulți oameni de știință din acea perioadă credeau că această soluție era pur și simplu un truc matematic, deoarece
extensia însemna că energia era disponibilă numai în valori cuantice discrete și nu era continuă.

$$E = hv \qquad \text{(Ecuația 28-43)}$$

Ideea cuantică a fost folosită de Einstein pentru a explica efectul fotoelectric. Când suprafețele metalice sunt supuse în vid la radiații electromagnetice de frecvențe specifice, electronii sunt eliberați. Fenomenul nu a putut fi explicat de mecanica clasică. Einstein a folosit conceptul cuantic pentru a sugera că radiația electromagnetică era pur și simplu un flux de fotoni în care ecuația 28-43 a definit corect energia. Folosind această idee cuantică. Einstein a formulat o relație (Ecuația 28-44) între radiația electromagnetică incidentă și electronii expulzați. Lucrarea lui Einstein a susținut teoria cuantică Planck. În această ecuație, *4>* se numește funcție de lucru, care este energia minimă necesară pentru a ejecta electronii de pe suprafața metalului. O deducere simplă, știind că energia cinetică mv^{2} !! nu poate fi zero, necesită ca <l> - *hv* $_{Q}$ \ prin urmare, r $_{0}$ este frecvența minimă admisă. (Interesant, Einstein a câștigat Premiul Nobel pentru contribuțiile sale la înțelegerea efectului fotoelectric și a chestiunilor conexe, mai degrabă decât pentru teoria relativității.)

$$\text{la - <l>} = \text{^ ini'}^{2} \qquad \text{(Ecuația 28-44)}$$

Deoarece lumina are caracteristici asemănătoare particulelor, de Broglie a

susținut că, prin urmare, electronii ar trebui să prezinte caracteristici asemănătoare undelor. Acest lucru este ciudat pentru că sfidează experiențele noastre macroscopice. Caracterul ondulatoriu există pentru toate obiectele, dar se manifestă doar - în toate scopurile practice - prin particule microscopice (de exemplu, electroni).Relația de Broglie (Ecuația 28-45) cuantifică proprietățile ondulatorii pe care le prezintă materia, unde *A* este lungimea de undă, *h* este constanta lui Planck și *mv* este relația de viteză a undei (masa, masa, relația de undă clară, masa x viteza). proprietatea materiei este semnificativă, în timp ce pentru obiectele mari, caracterul wavc-likc este extrem de mic.

A = ± <&!• 28-45)

În acest moment al științei secolului al XX-lea, a devenit acceptat faptul că materia avea atât caracteristici de valuri, cât și de particule. În funcție de configurația experimentală, aceste proprietăți aparent contradictorii puteau fi observate (f materia are proprietăți asemănătoare undelor, apoi trebuia să existe o ecuație de undă general descriptivă. Erwin Schrod Inger a fost cel care a recunoscut că undele staţionare cu condiții de limită impuse au produs seturi de numere întregi, care ar fi în concordanță cu observațiile spectroscopice dezvoltate de faimosul Schro de [acum9189] · Ecuația (Ecuația 28-46) pentru o singură panicule, cum ar fi un electron într-o cutie 3D. Această ecuație este liniară (însemnând că funcția de undă este ridicată la o putere mai mare de 1 (adică sunt implicate derivate secunde), unde *E* este energia totală a sistemului, iar *M* este energia potențială. (Diferitele simboluri sunt folosite în mod obișnuit în literatură atunci când se discută despre funcțiile de undă. În acest capitol, psi minuscule. ^/ și psi majuscule. t. sunt folosite pentru a desemna funcțiile de undă pentru o singură particulă sau, respectiv, un sistem multiparticule. De asemenea, phi, 0. minuscul este folosit pentru a reprezenta orbitalii atomici.

și minuscule chi. x. este folosit pentru un orbital de spin, care este definit mai jos.)

O? d?) ^i(Jr.yz) + *-J^E-Uhhix.yz'i* = 0 (Ecuația 28-46)

Ecuația 28-46 poate fi aranjată pentru a da ecuația 28-47.

-h² ld² d²
8^5? + ^ + *d?)* *Mx* -^ + (Ec. 2847)

O formă mai compactă (și poate mai puțin ofensivă) a ecuației Schrodinger este dată de ecuația 2848. unde

H = - s—r- V² *+ U(x,v,z), dis* este înțeles ca fiind o *funcție*

țiunea xy.; coordonate, iar V² a fost definit mai devreme în ecuația 28-26. (Nu este necesar să se ceară ca 4& să fie o funcție a coordonatelor carteziene. Alegerea sistemului de coordonate poate fi dictată de natura problemei care se rezolvă. Cu alte cuvinte, poate fi mai ușor să se rezolve o problemă într-un cadru de referință diferit, fe poate fi o funcție a coordonatelor polare sferice, polare plane sau cilindrice sau, de exemplu, a sistemelor de coordonate hidrogene care folosesc soluții hidrogene. coordonate polare.) *H* este operatorul hamiltonian, care este echivalentul mecanic cuantic al formulării mecanicii clasice *H = T + U,* unde *T* este energia cinetică și *U* este energia potențială. Observați asemănările dintre formulările clasice și mecanice cuantice ale hamiltonianului .

Ht/> [ci] *= £&,* (Ec. 284«)

Ecuația 2848 este ecuația Schrodinger pentru o singură particulă. Pentru aplicarea mecanicii cuantice la chimia medicală, este necesar să se gândească în termeni de mișcare a electronilor în jurul nucleelor. Ecuația Schrodinger poate fi convertită într-o problemă multiatomi, dată de ecuația 2849. În ecuația 2849. hamiltonianul este

8TT Zim, ZaZa

Primul termen (energia cinetică) este o însumare a tuturor particulelor din moleculă. Al doilea termen (energie potențială) folosește legea lui Coulomb pentru a calcula interacțiunea dintre fiecare pereche de particule din moleculă, unde e și *e/* au consumat sarcinile particulelor i și j. Pentru electroni, sarcina este - e, în timp ce sarcina pentru un nucleu este Ze. unde Z este numărul atomic. Notația de însumare *i<j* pentru indici înseamnă că nu se numără dublu termeni de interacțiune perechi în însumare (cg, *e^* = *ejei* și ar trebui să apară doar o dată în termenul de energie potențială). Numitorul (r^ în al doilea termen este distanța dintre particulele i și j. M' [C] | se înțelege ca fiind funcția de undă electronică pentru un sistem cu mulți atomi.

*1^* = (Ec. 2849)

Inițial, ¥ a fost considerat a fi o undă fizică care a fost propagată prin spațiu. Astăzi. „I" ² este interpretat mai corect , din lucrarea lui Born care a făcut primul propunerea, ca fiind proporțional cu probabilitatea de a găsi o particulă într-un element de volum mic *dr,* unde *dr = dxdydz.* În cazul mai general, probabilitatea este reprezentată de 'PJ'K

unde ^ se înmulțește cu conjugatul complex 'P*. Conjugatul complex este necesar, deoarece funcția de undă poate conține numere imaginare. Deoarece 'P*'Pdt reprezintă probabilitatea pentru un element de volum mic, este posibil să se definească %i astfel încât integrala peste tot spațiul să fie unitatea J'I'Xıı/т = I) prin alegerea adecvată a coeficienților . Simbolul integral Tlic este mai complicat decât poate părea. Se întinde într-adevăr tot spațiul de coordonate, așa că pentru coordonatele carteziene, intervalul merge de la infinit negativ la infinit pentru fiecare dintre cele trei x y. și coordonatele *z* . Aceasta înseamnă că ecuația 28-49 este înșelătoare, deoarece implică rezolvarea unei integrale triple. *[l\^!'^(xy,z'f^'(x,yz)dxdydz.* Pentru a fi „acceptabil " %|. sunt necesare anumite condiții:

1. Ecuația de undă trebuie să fie bine comportată din punct de vedere matematic.
2. Ecuația trebuie să fie o funcție continuă, care devine zero la infinit.
3. Ecuația de undă trebuie să fie o singură valoare.

Ecuația 28-49 este o ecuație complexă, chiar și în cele mai simple - exemple. Il trebuie aplicat la fiecare electron dintr-o moleculă sau sistem molecular examinat. Ecuația Schrodinger are soluții exacte doar pentru câteva cazuri simple (de exemplu, o particulă într-o cutie, o particulă pe un inel, oscilatorul armonic, rotorul rigid, atomul de hidrogen, ionul moleculei de hidrogen). Fiecare exemplu enumerat se bazează pe cele anterioare, dar devine mai dificil din punct de vedere matematic. Rezolvarea ecuației Schrodinger nerelatistice pentru atomul de hidrogen dă setul de numere cuantice *n, l.* și *m* față familiară chimiei generale. Numărul cuantic de spin s nu este unul care provine din tratamentul Schrodinger. Poate fi adăugat într-un mod ad-hoc, folosind numărul cuantic magnetic *m* ca ghid. Cu toate acestea, al patrulea număr cuantic provine în mod natural dintr-o dezvoltare matematică alternativă a mecanicii cuantice care este formulată prin utilizarea metodelor matriceale. [1,-] Ulterior s-a demonstrat că atât abordarea unde, cât și cea a matricei sunt echivalente. [1 '" 94] Soluțiile exacte pentru moleculele asemănătoare medicamentelor, fie prin mecanică cuantică ondulatorie, fie prin mecanică matriceală, sunt imposibile. Cu toate acestea, unele ipoteze simplificatoare au fost dezvoltate de-a lungul anilor, începând cu anii 1950, când calculatoarele au făcut fezabile soluții aproximative, care au dus la modele bune bazate pe electroni.

Ecuația 28-49 poate fi aranjată pentru a da ecuația 28-50 prin înmulțirea ambelor părți ale ecuației cu pl^ și apoi rezolvând energia sistemului *E.* Dacă funcția „P,, este normalizată, adică a fost scalată astfel încât j'P' [1] „P [c] |d:r = I, numitorul este unitatea.

E ~ ρP^F <F4 28 ' 50)

Pentru un sistem cu mai multe elcctroni, funcția de undă Hartree-Fock - „1"iif. definit ca produsul orbitalilor de spin Xi descris în ecuația 28-51. unde *A(n)* este un antisimetrizator pentru electroni, oferă răspunsuri bune. [94] Acesta este punctul de plecare fie pentru teoria semiempirică, fie pentru teoria ab initio. Este necesar să existe *Ain)* pentru a face funcția de undă antisimmetrică . respectând astfel principiul de excludere Pauli, care afirmă că doi electroni nu pot fi în aceeași stare cuantică.

^*m* = 4(») [x] |(I)X2(2)X<(3) -X.<«) (Ecuația 28-51)

O altă consecință a principiului de excludere a lui Pauli este că orbitalul spin este un produs al unei funcții spațiale *i/t* și al unei funcții de spin sau sau *f3* (Ecuația 28-52).

[XI] (^(.vycta
|^U-yciP

Funcția de undă antisimetrică, prezentată în ecuația 28-51. este un mod mai compact de a scrie un determinant Slater (Ecuația 28-53). Într-un determinant Slater, un schimb de două rânduri sau coloane are ca rezultat aceeași funcție de undă înmulțită cu - l. Aceasta este o altă afirmație a principiului de excludere Pauli. Coloanele din ecuația 28-53 sunt funcțiile de undă cu un singur electron. Ecuația 28-53. totuși, este doar o aproximare, deoarece electronii sunt independenți unul de altul și, prin urmare, nu sunt corelați. Această problemă de corelare se dezvăluie atunci când se calculează energiile și este discutată mai jos. (Eq. 28-52)

xi<u »di - XMD X|(2) X1<2) - XfX2)

X.(MX;lW - XvW

De obicei, funcția spațială *i/t* este construită din însumarea orbitalilor spațiali cu un electron (orbitali atomici) <A- cunoscut ca setul de bază, folosit pentru a construi un MO. Această abordare este cunoscută sub numele de metoda LCAO (combinație ineară de orbitali utomici). [17,18] Este o aproximare a funcției de undă cu mulți electroni cu precizie (Ec. 28-54). Contribuțiile orbitale atomice sunt ponderate cu coeficienții *ci-* Însumarea este trunchiată, deci funcția *i]/* nu este completă, ceea ce are consecințe la rezolvarea pentru *E.*

^*sto* = ^^ (Ecuația 28-54)

I (Eq. 28-53)
\/M

Energia sistemului *E* este o funcție de *ip.* Teorema variațională [95] este un punct de plecare important în chimia cuantică computațională. Se afirmă că energia calculată a sistemului va fi întotdeauna mai mare sau egală cu energia experimentală adevărată (Ecuația 28-55). Pentru ca energiile calculate și adevărate să fie egale, funcția 'P trebuie să fie exactă. Funcțiile de undă exacte nu sunt posibile pentru structurile moleculare . întrucât există o serie infinită de orbitali atomici, descrise mai sus. Prin urmare, fiecare selecție pentru tp va genera o funcție de undă de probă. %„,,. iar teorema variațională cere ca energia să fie întotdeauna mai mare decât energia adevărată. Pe măsură ce 'P, [rio] i se apropie de adevărata funcție de undă 'P. energia devine din ce în ce mai mică, apropiindu-se de adevărata energie experimentală *E.*

Soluțiile ecuației Schrodinger pentru molecule asemănătoare medicamentelor pot fi obținute prin aproximări și simplificarea ipotezelor. Există trei diviziuni de bază ale calculelor de chimie cuantică computațională: *la)* semiempirice. *(b)* ab initio și *(c)* teoria funcțională a densității (DFT).

Eforturile timpurii ale lui Pople și colegii au produs o metodă numită CNDO (neglijarea completă a *suprapunerii diferențiale*).*' [IK] În general, abordarea semiempirică elimină integralele care sunt prea complicate pentru a fi rezolvate analitic. (Acest

este un concept interesant în matematica superioară: dacă lenn este prea greu de rezolvat, aruncați-l.) În locul lor, sunt introduși factori adecvați (constante și ecuații) pentru a compensa. Pentru fericire. integralele eliminate în abordarea semiempirică dau valori relativ mici dacă sunt rezolvate. Ecuația 28-56 arată cel mai complicat tip de integrale care sunt eliminate în modelul semiempiric. Ele sunt cunoscute ca integrale cu doi electroni, unde I și 2 reprezintă cei doi electroni . care se întinde pe patru centri atomici i, jk 1.

M'jM^dr

(Eq. 28-55)

^'(l)^(II^A'I2Wi(2) (Ecuația 28-56)

Eforturile ample ale lui Dewar au dus la o serie de modele semiempirice rezonabil de precise: MINDO (modi fied intermediate neglect of diferential overlap).'"'" [101] A treia versiune din această serie. MINDO/3," [)5] '" [w] a dat rezultate mult îmbunătățite. Programul a permis chimiștilor organici și medicinali să aplice calcule bazate pe electroni la diverși compuși. Disponibilitatea MINDO/3 a ajutat să facă chimia computațională accesibilă experimentaliștilor. Modelul MNDO (neglijarea moderată a suprapunerii diferențiale), [1 "'"" 5] după unele modificări ale erorilor sistematice observate , a servit drept bază pentru AMI (metoda Austin l). [1 "'] Stewart a luat modelul

AMI și a introdus tehnici de parametrizare automată cu o filozofie de parametrizare diferită de cea a lui Dewar. Rezultatul a fost PM3 (metoda parametrilor 3)." [7]

Sunt cunoscute punctele forte și punctele slabe ale fiecărei metode semi-empirice. Modelele AMI și PM3 includ doar funcții s și p, ceea ce limitează utilitatea lor pentru majoritatea elementelor tabelului periodic care necesită orbitali d. Cu toate acestea, multe dintre aceste elemente nu se găsesc de obicei în majoritatea moleculelor asemănătoare medicamentelor. Progresele mai recente cu MNDO/d includ încorporarea funcțiilor d în modelul NDDO (neglect of diatomic diferencial overlap). [1 „ 1 , 119]

S-a folosit pe scară largă metodele semiempirice în proiectarea medicamentelor. [12 "' 121] Calculele celei mai mari energii MO ocupate și cele mai scăzute MO neocupate (HOMO/LUMO) pentru o serie de compuși activi și inactivi au fost utilizate ca descriptori pentru QSAR. AMI. De exemplu, a fost folosit recent pentru a dezvolta un model predictiv ADME pentru oxidarea P-450 a medicamentelor, care este discutat mai jos.

Calculele ab initio mai riguroase din punct de vedere matematic, după cum sugerează și numele ("de la primele principii"), nu folosesc parametrii în același mod ca modelele semiempirice. [95] Spre deosebire de calculele semiempirice, nicio clasă de integrale nu este eliminată. Metodele ab initio au, totuși, o serie de aproximări. În afară de seturile de baze trunchiate, în care constantele au fost ajustate pentru a oferi setul de bază optim. una dintre cele mai remarcabile aproximări implică forma funcțională a funcției de undă <!>. Rezolvarea ecuației Schrodinger pentru atomul de hidrogen produce orbitalii hidrogeni familiari, care pot fi aproximați prin funcții de tip Slater (ST). Ambele funcții exponențiale având forma r °" < ". unde { este coeficientul exponențial și *u este o funcție a* pozițiilor electronice și nucleare *r.* Rezolvarea integralelor, care sunt produse ale funcțiilor exponențiale, poate fi consumatoare de CPU. Băieții au propus ca funcțiile de tip gaussian (GT) de forma e*""" să fie substituite pentru funcția ST. [122] Comunitatea teoretică nu a îmbrățișat imediat ideea până când Poplc a demonstrat în mod convingător că o combinație liniară de funcții GT ar putea

imita ST funcționează destul de bine. Utilizarea a trei funcții GT pentru fiecare funcție ST a dat naștere unui set de bază popular cunoscut sub numele de STO-3G. și multe calcule au fost efectuate folosind acest set de bază minim. STO-3G înseamnă că sunt utilizate trei funcții GT pentru a reproduce fiecare funcție ST. [12 , 12 "]

Pople și colegii de muncă au descoperit că combinații mai extinse de funcții GT au îmbunătățit acuratețea calculelor ab initio. Următorul progres a fost încercarea de a oferi o mai mare flexibilitate modelelor ab initio. Prin împărțirea funcțiilor GT utilizate pentru a descrie electronii învelișului de valență în două funcții separate, s-a obținut un acord mai bun între experiment și calcule. Această metodă este cunoscută sub numele de seturi de bază pe două niveluri și necesită mai mult timp. De exemplu . Seturile de bază 3-21G au înlocuit rapid STO-3G.' [:7|:] ' Simbolismul 3-21G înseamnă că miezul interior sau electronii de nonvalență sunt descriși de trei funcții GT, iar învelișul exterior sau electronii de valență sunt împărțiți într-un set interior și exterior. Setul interior este simulat de două funcții GT, în timp ce setul exterior este simulat de o funcție GT. Ecuația TE ST arată expansiunea orbitalilor atomici în funcțiile GT g„ unde *a t* reprezintă coeficienți fiși.

$$A_{AO\text{»}} = S'\text{«} \quad \text{(Ecuația 28-57)}$$

Seturi de bază suplimentare pot fi adăugate la nivelurile împărțite pentru mulări pentru a obține o precizie mai mare. Aceste funcții suplimentare sunt cunoscute ca funcții de polarizare. De exemplu. 6-3lG(d). reprezentat anterior ca 6-31G*. are un set de d-orbitali difuzați adăugați la atomii grei (atomi nonhidrogen). [15111 ' 2] Într-un alt exemplu, 6-3lG(dp), cunoscut anterior ca 6-31G**. are un set de orbitali d adăugati fiecărui atom greu, ca în 6-31G(d). în plus față de un set de trei p- orbilale pentru toți hidrogenii. [1 „-'] Următorul nivel de aproximare împarte electronii de valență în trei seturi de funcții GT (de ex. 6-31IG).”’ [1] Un set suplimentar de funcții foarte difuze poate fi adăugat la model pentru a ajuta la calcularea speciilor încărcate negativ sau a legăturilor de hidrogen, notate cu semnul plus în exemplele 6-31 I, +G('p31) și +G(d'p31). [5 eu '»']

O soluție iterativă a ecuațiilor Hartree-Fock-Roothaun este necesară pentru calculele chimice cuantice semiempirice și ab initio. [1 ' 71 ”] Abordarea se mai numește și abordarea autoconsistentă a randamentului (SCF). În calculele SCF, poziția fiecărui electron în spațiu este optimizată în câmpul electric al tuturor celorlalți electroni. Această procedură se repetă până când toate pozițiile electronilor au fost optimizate și nu mai există o scădere semnificativă a energiei prin ajustarea pozițiilor electronilor. Cu cât energia este mai scăzută conform teoremei variaționale, există un punct de descreștere, totuși, în sensul că energia se apropie de o limită cunoscută sub numele de limită de Hartree-Fock electroni, iar acest lucru nu este luat în considerare pe deplin de abordarea SCF. calculele post-SCF trebuie utilizate sub formă de interacțiune de configurare sau metode de perturbare.

Sunt utilizate metode post-SCF (sau post-Hartree-Fock) utilizate în mod obişnuit: metodele configuratinn interactinn şi perturbatinn.' *"" [IM] În termen, funcţia de undă este o asumare a altor determinanţi Hartree-Fock. Acest lucru este analog cu excitarea electronilor la orbitalii de energie mai mare. În aceasta din urmă, după cum sugerează şi numele, se adaugă o perturbare hamiltonianului Hartree Fock . Teoria perturbaţiei Mollcr-Plesset (MP2. MP3) nu este o abordare variaţională, deci este posibil să se calculeze o energie mai mică decât valoarea adevărată.

Nu există operatori de sarcină mecanică cuantică. Astfel, tarifele sunt determinate pe baza unei analize a populaţiei. Densitatea electronilor */Ar)* se calculează şi se împarte între atomii unei mnlecule. Dificultatea, totuşi, constă în determinarea modului de atribuire a densităţii de electroni partajate între doi atomi i şi j de electronegativitate diferită. În analiza populaţiei Mulliken. [145] densitatea electronică comună este împărţită egal între atomii i şi j. indiferent de electronegativitatea . Acest lucru, desigur, este nerealist, dar rămâne o tehnică utilă. Alte analize ale populaţiei de electroni au devenit din ce în ce mai populare de-a lungul anilor. După cum sa discutat mai sus, adaptarea sarcinilor la densităţile de electroni este o modalitate de a obţine sarcini atomice mai realiste. Cu densitatea de electroni distribuită într-o structură moleculară, conform unei analize ad-hoc a populaţiei, este posibil să se genereze momente de dipol şi să se codifice culorile potenţialului electrostatic de pe suprafeţele moleculare. Potenţialul electrostatic poate fi util în dezvoltarea unui farmacofor şi pentru a decide ce proprietăţi trebuie să aibă un receptor.

Teoria funcţională a densităţii (DFT) a fost folosită din ce în ce mai mult de-a lungul anilor. [146] DFT are o abordare radical diferită de cea din discuţia anterioară despre metodele semiempirice şi ab initio şi poate fi mai uşor de înţeles. În formularea DFT. Ecuaţii Kohn-Sham, corelaţia electronilor este încorporată. [147] Aceasta înseamnă că DFT rivalizează cu calculele post-SCF pentru precizie. În loc să se ocupe de funcţia de undă multielectronică, densitatea de electroni este utilizată direct. Conform teoremei Kohn-Hohenberg. [1411] energia este redusă la minimum atunci când densităţile de electroni calculate şi adevărate sunt egale. Calculele DFT rivalizează cu acurateţea metodelor standard post-Hartrce-Fock. De importanţă practică - pentru chimiştii medicinali interesaţi să studieze structurile moleculare asemănătoare medicamentelor cu calcule energetice bazate pe cuantice . există o reducere semnificativă a timpului CPU. Astfel. DFT este o alternativă atractivă. De exemplu, timpul CPU necesar pentru a calcula calculele Hartree-Fock, care desigur este o funcţie a numărului de electroni din sistemul examinat, este proporţional cu numărul de electroni ridicaţi la a patra putere. Calculele DFT, însă, de asemenea, în funcţie de numărul de electroni din sistem, sunt proporţionale cu numărul de electroni ridicaţi la a treia putere.

PROIECTAREA MEDICAMENTELOR BAZATE PE STRUCTURĂ ŞI PERCEPŢIA FARMACOPORĂ

Alegerea metodelor CADD care pot fi aplicate la proiectarea medicamentului depinde în mare măsură de disponibilitatea informaţiilor despre receptor. Dacă structura receptorului a fost caracterizată fie prin cristalografie cu raze X de înaltă rezoluţie, fie prin RMN

Tehnicile de spectroscopie, metodele de proiectare a medicamentelor bazate pe structură pot fi adecvate. (Termenul de *design al medicamentului bazat pe structură* se referă la faptul că datele structurale experimentale ale macromoleculei complexului medicament-receptor sunt implicate în mod explicit în procesul de modelare.) Structurile cu raze X ale unui receptor şi complex ligand-receptor oferă informaţii despre modul de legare a ligandului. Dacă sunt disponibile, mai multe structuri cu raze X cu liganzi diferiţi oferă o perspectivă mai bună asupra toleranţelor sterice şi electrostatice ale cavităţii de legare . Folosind un software sofisticat de modelare moleculară, ligandul este modificat structural in silico pentru a obţine o potrivire mai bună între situsurile de legare complementare şi vnlumele mnleculare. Molecula mică este de obicei tăiată din complexul ligand-receptor, iar noi structuri moleculare sunt *andocate* în situsul de legare. Nu există nicio concluzie că modelarea bazată pe structură a început să fie aplicată mai frecvent la mijlocul anilor 1980. Explozia exponenţială a informaţiilor structurale 3D a proteinei [149] (Fig. 28-18). care a fost posibilă prin tehnicile de clonare, a făcut posibil să aibă date structurale macromoleculare. Progresele într-un domeniu aparent fără legătură au contribuit la introducerea erei designului de medicamente bazat pe structură, făcând proteinele disponibile în cantităţi mai mari pentru studiile cu raze X.

Dacă se cunosc puţine informaţii structurale despre receptor, care este cel mai frecvent situaţia cu care se confruntă chimiştii medicinali, este necesară o abordare mai indirectă. Această a doua abordare a fost caracterizată ca cartografiere farmacoforică sau percepţie farmacoforică. [130] Grupurile funcţionale critice şi orientările lor spaţiale 3D pot fi percepute prin examinarea tuturor structurilor moleculare care induc activităţi biologice. O comparaţie a compuşilor activi cu cei inactivi ajută la înţelegerea cerinţelor structurale şi conformaţionale ale unui medicament candidat. Odată ce un model a fost dezvoltat, o interogare de căutare 3D poate fi trimisă la bazele de date 3D. Scopul utilizării unei baze de date 3D este de a găsi structuri existente care să îndeplinească constrângerile interogării pentru evaluări binlogice imediate, evitând astfel sinteza. Dacă compuşii recuperaţi prezintă activitate, ei pot servi ca structuri de plumb pentru perfecţionări structurale ulterioare.

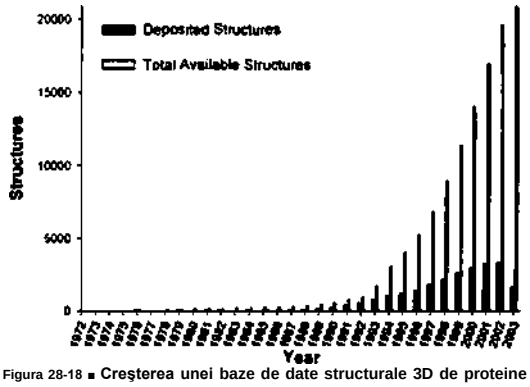


Figura 28-18 ■ Creşterea unei baze de date structurale 3D de proteine este exponenţială. Disponibilitatea informaţiilor structurale din Banca de date a proteinelor a contribuit la creşterea şi succesul proiectării medicamentelor bazate pe structură. Valorile sunt din 9 mai 2003.

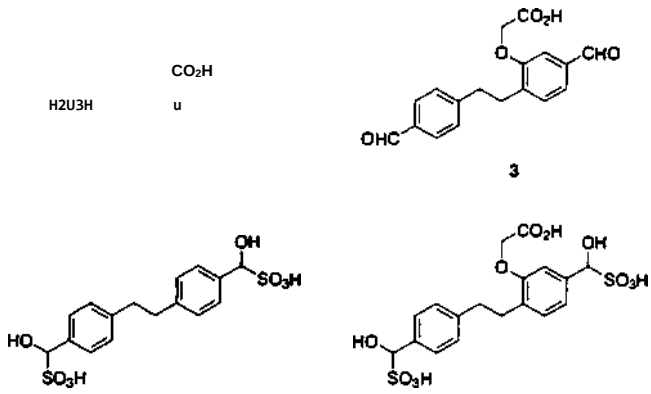
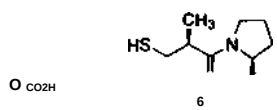


Figure 28-19 ■ **Three compounds designed by Beddell and coworkers to mimic the binding of 2.3-diphosphoglycerate (DPG) (2) to hemoglobin.**

Conceptele de proiectare a medicamentelor bazate pe structură sau pe receptori preced utilizarea computerelor. Beddell și colegii sunt creditați în 1976 pentru că au prezis cu succes compușii care se leagă de hemoglobina umană. [151] Deși nu este strict o interacțiune medicament-receptor, abordarea a demonstrat fezabilitatea modelării moleculare aplicată la proiectarea medicamentelor. Scopul studiului lor a fost de a exploata locul cunoscut de legare al tetramerului uman de deoxihemoglobină. Tetramerul constă din patru lanțuri polipeptidice unice: două subunități *a și două /3.* Moleculă mică 2,3-difosfoglicerat (DPG). 2. se leagă cu stabilizarea ulterioară a conformației deoxi (Fig. 28-19). Legarea are ca rezultat eliberarea de oxigen, care este ușor de măsurat. Modelele moleculare de sârmă ale proteinei au fost folosite pentru a măsura distanțele de legătură și atomii care interacționează între proteină și moleculele mici propuse. Bazat pe cea mai bună potrivire. au fost făcute predicții cu privire la care compuși s-ar lega cel mai bine. Aceste studii timpurii de modelare au sugerat că compușii 3-5 ar avea o afinitate pentru situsul de legare 2,3 al hemoglobinului uman . Pe baza eliberării oxigenului, s-a determinat că afinitățile de legare corespund cu 2 = 5 > 4 > 3.

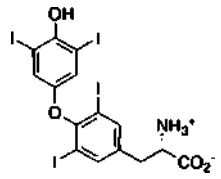
Designul adesea citat al primilor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) de către Ondetti și Cushman în acest timp a demonstrat eficient conceptul de proiectare a medicamentelor bazată pe mecanism și pe structură. [,5 ,, 155 Abordarea] On detti și Cushman a dus la primul inhibitor al ECA comercializat, captopril. 6 (Fig. 28-20). Mulți alți inhibitori ECA au fost proiectați folosind modele computerizate.



6

Figura 28-20 ■ **Captopril a fost rezultatul de succes al unei abordări raționale de proiectare în care a fost cunoscut mecanismul de conversie a angiotensinei I în angiotensină II. Se presupune că enzima de conversie a sinusului angiotenului (AC E) are cavități de legare similare cu structura cunoscută cu raze X a carboxipeptidazei. deși nu prin modelare directă bazată pe structură, deoarece până în prezent determinarea structurală a ACE nu a fost realizată . Ondetti și Cushman au conceput captopril pe baza unei enzime înrudite, carboxipeptidaza A. și rapoartele anterioare ale inhibitorilor acidului succinic de către Wolfenden. [IM] Alte metode bazate pe computer au fost utilizate cu succes în proiectarea inhibitorilor ECA. Calculele câmpului de forță, căutarea conformațională și strategiile de proiectare analogice au fost folosite de oamenii de știință de la Merck pentru a dezvolta inhibitori. Oamenii de știință de la Merck au folosit date structurale cu molecule mici (date cristalografice cu raze X și studii cu soluții RMN) cuplate cu metode de conformație pentru a proiecta inhibitori ACE cu restricții conformaționale. [155]**

Începând cu anii 1980, au existat multe povești de succes folosind designul de medicamente bazat pe structură. Unul dintre primele exemple convingătoare de utilizare combinată a structurii cristaline cu raze X și a software-ului de modelare moleculară a fost raportat în 1982. [156] Din nou, deși aceasta nu a fost o adevărată interacțiune medicament-receptor, lucrarea a demonstrat principii fundamentale care vor fi aplicate mai târziu. Coordonatele cristalografice cu raze X ale compusului L-tiroxină-prealbumină au trei perechi de cavități legate de simetrie (Fig. 28-21). Nu a fost observat că un singur buzunar de legare al prealbuminei simetrice



7

Figura 28-21 ■ **Molecula i-tiroxina, 7, se leagă de prealbu min, o proteină găsită în sânge. Pe baza datelor cu raze X ale complexului i-tiroxină-prealbumină, afinitatea de legare a analogilor noi a fost prezisă prin utilizarea unei abordări de modelare moleculară.**

dimerul a fost neocupat de t.-thyroxinc, 7 (Fig. 28-22). Acest buzunar de legare neocupat avea potențialul de a găzdui o porțiune de compus nou, ceea ce probabil ar avea ca rezultat o afinitate mai mare de legare prin creșterea contactului dintre suprafețele van der Waals din acest complex hormon-protein.

Oamenii de știință au folosit o ipoteză călăuzitoare conform căreia „luminozitatea potriviri" dintre suprafețele moleculare complementare generate de computer ale ligandului și ale prealbuminei ar fi corelată cu afinități de legare îmbunătățite. Ei au modelat interacțiunile suprafeței moleculare cu programul MS pe o stație grafică Evans și Sutherland PS2. Cu software-ul de modelare disponibil, oamenii de știință de la UCSF (Universitatea California din San Francisco) au scos t-tiroxina din locul de legare și au andocat diferite structuri pe bază de naftalină cu diferite modele de substituție, prezentate în Figura 28-23. Studiile de modelare au fost efectuate fără ajutorul rafinării câmpului de forță. După modelarea unui set divers de analogii , oamenii de știință au ajuns la concluzia că cel puțin trei dintre cele patru buzunare exterioare de legare trebuiau umplute. Patru analogi ai hormonilor tiroidieni (structurile 8-11) au fost clasificați pe baza inspecției vizuale folosind ipoteza complementarității lor de potrivire . Structura 8 nu a prezentat contacte minuscule proaste, în timp ce 11 a avut unele contacte de suprafață evident proaste. Structurile 9 și 10 par să aibă interacțiuni la fel de bune ale suprafeței moleculare . Odată ce compușii au fost clasați (8 > 9 = 10 > 11), au fost determinate afinitățile lor de legare. Datele de legare au fost în concordanță cu predicțiile, cu excepția faptului că structurile 9 și 10 nu au fost echivalente. O inspecție mai atentă a arătat că gruparea hidroxil fenolic de 10 a avut o potrivire mai bună la suprafață și se află în imediata apropiere a Scr-l I7C și Thr-119C. oferind astfel interacțiuni de legare suplimentare care nu sunt disponibile pentru 9.

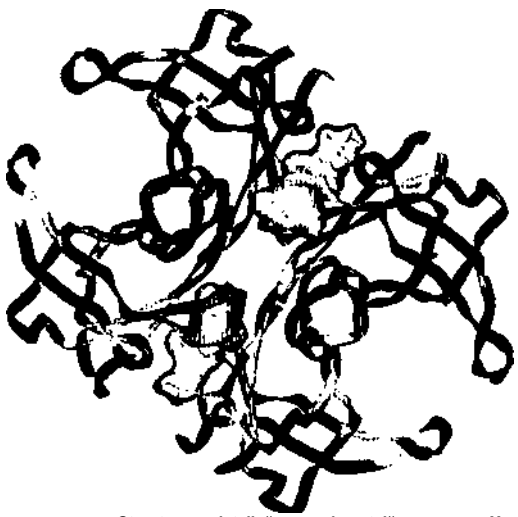


Figura 28-22 ■ **Structura cristalină experimentală cu raze X a prealbuminei cu t-tiroxină legată. Prealbumina este un tetramer cu patru subunități identice, A, 8, C. și D. Cele patru subunități identice formează un canal cu două molecule de i-tiroxină legate. Locurile de legare au o axă de simetrie G.**

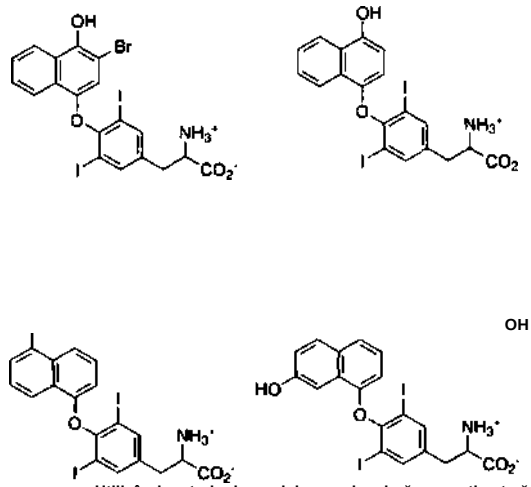
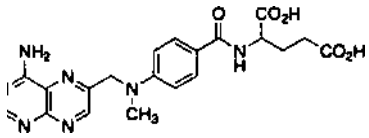


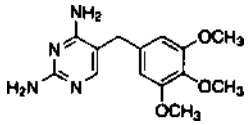
Figura 28-23 ■ **Utilizând metode de modelare moleculară, s-a estimat că patru analogi de l-tiroxină au o bună afinitate de legare (8 > 9 = 10 > 11) la prealbumină**

Probabil că interacțiunile suplimentare ar fi fost detectate cu calculele câmpului de forță.

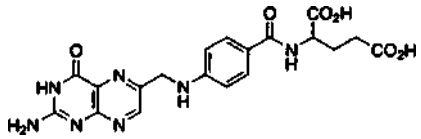
În 1985, oamenii de știință de la Burroughs Wellcome (Statele Unite) și Wellcome Research Laboratories (Anglia) au raportat unele dintre eforturile lor CADD pentru predicția inhibitorilor de dihidrofolat reductază (DHFR). [15] DHFR este o țintă excelentă, deoarece această cale enzimatică este singura cale de sinteză de novo cunoscută pentru prepararea timinei in vivo. Timina, desigur, este unul dintre cei patru acizi nucleici ai ADN-ului. Timp de mulți ani DHFR a fost o țintă populară de droguri pentru chimiștii medicinali. O activitate semnificativă de proiectare a medicamentelor folosind principiile predominante ale chimiei medicinale a fost asociată cu dezvoltarea inhibitorilor DHFR pentru agenți antibacterieni și antitumorali. Metotrexatul (MTX), 12. și trimetoprim (TMP), 13, sunt inhibitori buni ai DHFR. Figura 28-24 arată asemănările structurale evidente ale MTX și acidului folic. 14.

De-a lungul anilor, literalmente mii de inhibitori ai DHFR au fost pregătiți pe baza intuiției chimiei medicinale care precedă eforturile bazate pe structură. O serie de analogi 3'-carboxi-alcoxi ai TMP au fost proiectate pe baza modelelor moleculare ale complexului *Escherichia coll* DHFR-MTX. Analogii TMP proiectați au avut o afinitate enzimatică de până la 55 de ori mai mare decât TMP-ul însuși. Kuyper și colegii au observat că în complexul *E. coli* DHFR-MTX, grupările *a-* și y-carboxil au format interacțiuni ionice cu gruparea guanidiniu a Arg-57 și lanțul lateral aminoalchil al Lys-32. respectiv . Observația că a existat o posibilă a treia interacțiune ionică cu Arg-52 a sugerat că analogii TMP, cu grupări carboxilat selectate judicios, ar putea interacționa cu unul sau mai multe dintre aceste reziduuri complementare. Analogul cu carboxilatul extins cu cinci unități de metilen.





13



14

Figura 28-24 ■ Dihidrofolat reductază (DHFR) a fost o ţintă populară pentru proiectarea medicamentelor. Metotrexat (MTX), 12 și trimetoprim (TMP). 13. seamănă cu acidul folic. 14. substratul natural.

prezentat în Figura 28-25. sa constatat că are legarea optimă . Multe dintre datele experimentale de legare au fost în concordanță cu studiile de modelare moleculară și cu datele structurale ulterioare. Deși toate observațiile nu au putut fi explicate, această lucrare reprezintă una dintre primele abordări de succes de proiectare a medicamentelor bazate pe structură.

Există un număr tot mai mare de exemple de succes folosind abordări de proiectare a medicamentelor bazate pe structură. Astăzi, multe dintre acestea au dus la medicamente aprobate. Aceste metode sunt aplicate pe scară largă atunci când sunt disponibile date experimentale adecvate. Proiectarea medicamentelor bazată pe structură este acum considerată o abordare standard a proiectării medicamentelor, iar întrebarea pusă devreme poate fi răspunsă cu exemple specifice.

În anii 1980. enzima țintă pentru proiectarea inhibitorului a fost DHFR. asa cum sa discutat mai sus. În anii 1990, enzima țintă
a fost proteaza HIV. Enzima este una dintre proteinele codificate de genomul HIV și este exprimată ca parte a ciclului reproductiv al virusului. Structura cristalină cu raze X pentru proteaza HIV este disponibilă de mai bine de un deceniu și este clasificată ca aspartil protează, deoarece există reziduuri active de aspartat prezente. Proteaza HIV este dimer asimetric. Există 99 de resturi de aminoacizi în fiecare monomer. Cavitatea de legare poate fi văzută

Figura 28-26 ■ Saquinavir (Fortovase, Invirase). 15. a fost primul inhibitor de protează HIV-1 proiectat cu metode CADD bazate pe structură care a primit aprobarea FDA. Aici saquinavirul este prezentat în cavitatea de legare a HIV-1.

clar în Figura 28-26.

La sfârșitul anilor 1990, au fost introduși pe piață mai mulți inhibitori de protează HIV-1 care au fost proiectați folosind metode bazate pe structură (Fig. 28-27). [15S - 159] Oamenii de știință de la Hoffmann-La Roche au folosit metode de modelare pentru a proiecta saquinavir [1 "] (Fortovase, Invirase) 15. care a fost primul inhibitor de protează aprobat. Medicamentul a fost pus la dispoziție în iunie 1995 printr-un program de tratament plin de compasiune. Invirase a primit aprobarea Food and Drug Administration, în decembrie și Fortova5, în decembrie și în noiembrie 1999. 1997. Indinavir [161] (Crixivan), 16. a fost dezvoltat de oamenii de știință Merck și a primit aprobare rapidă în numai 42 de zile în martie 1996. În martie 1996, Abbott a primit aprobarea pentru Rito navir [162 (Norvir), 17. În anul următor, martie 1997, A Nelfina a primit aprobarea finală 163] Nelfina . (Vira cept), 18. Fiecare dintre aceste medicamente, concepute folosind metode bazate pe structură, reprezintă triumfuri majore ale CADD. Agouron a fost inițial o companie fondată, precum Vertex, pe premisa că proiectarea de medicamente bazată pe structură este o abordare eficientă pentru descoperirea medicamentelor. Amprenavir (Agenerase), 19. dezvoltat la Vertex, a primit aprobarea FDA în aprilie 1999. Capacitatea de a colecta rapid date cristalografice cu raze X le-a permis oamenilor de știință de la Pharmacia & Upjohn să utilizeze structura-

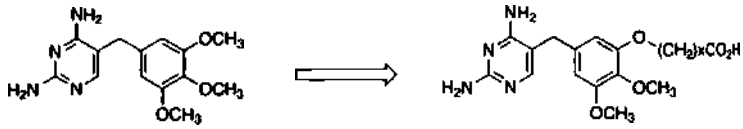


Figure 28-25 ■ With the aid of x- ray data and molecular modeling, scientists designed trimethoprim (TMP), 13, analogues that had up to 55-fold higher enzyme affinity than the parent inhibitor.

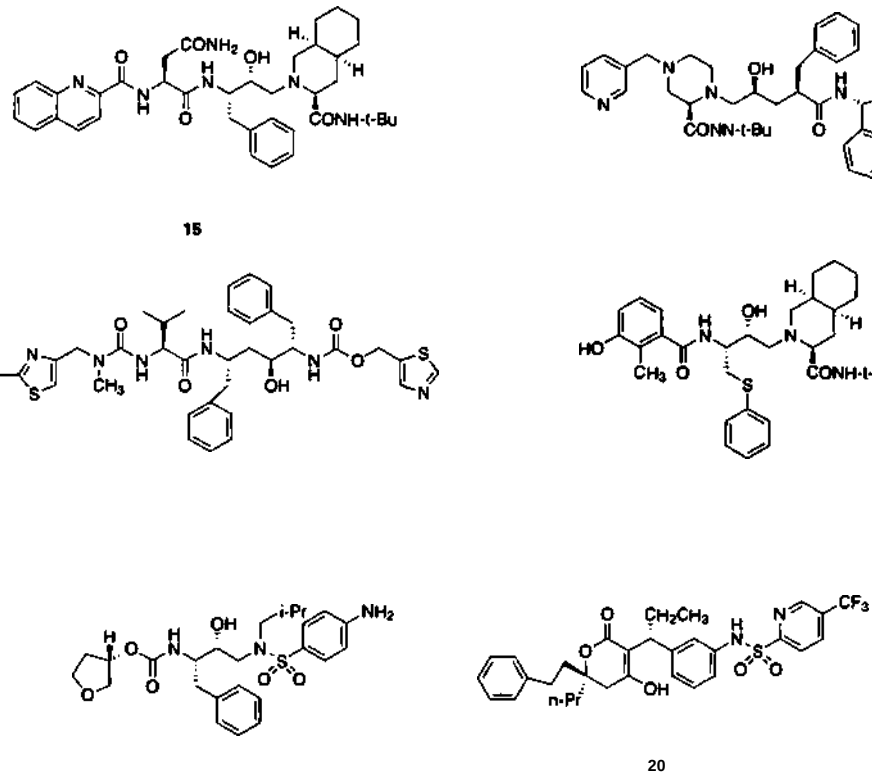


Figure 28-27 ■ The six HIV-1 protease inhibitors given FDA approval between 1994 and 1999 were designed by using structure-based drug design methods.

metode bazate. Tipranavir compus rezultat. 20. este un mic inhibitor nepeplidic care poate fi disponibil. [lw]

Primul medicament conceput cu metode bazate pe structură pentru a ajunge pe piață a fost dorzolamidc [9 ' IM] (Trusopt). 1. Au fost utilizate calcule inițiale și metode de modelare pentru a prezice modelele de substituție. După un deceniu de cercetare și dezvoltare la Merck, dorzolamidc a primit aprobarea FDA în decembrie 1994 și a fost introdus pe piață în rezumat.

NHCH2CH (CH3) 2

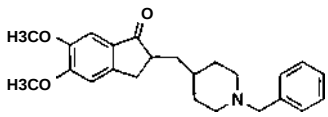
I XX'SO 2 NH 2 OO

21

Figura 28-28 ■ Dorzolamidă (Trusopt), 1. tot un constituent al Cosopt. a fost primul medicament conceput cu metode CADD bazate pe structura care a devenit disponibil comercial. MK-927. 21, este un analog structural apropiat și a fost primul inhibitor al anhidrazei carbonice care a scăzut presiunea intraoculară la pacienții cu glaucom

merof 1995. Dorzolamidc este un inhibitor eficient al anhidrazei carbonice utilizat pentru reducerea presiunilor intraoculare care apar la pacientii cu glaucom. Este extrem de eficient. Inhibarea anhidrazei carbonice are ca rezultat reducerea formării de bicarbonat în ochi. care are ca efect benefic scăderea ionilor de sodiu cu reducerea ulterioară a secreţiilor fluide. Merck a lucrat la diverse thicnothiopyran-2-sulfonamide de plumb prin dezvoltarea modelelor și potrivirea lor în hărțile de diferență de densitate electronică ale anhidrazei carbonice. Primul inhibitor al anhidrazei carbonice care a scăzut presiunea intraoculară la pacienții cu glaucom a fost MK-927. 21. [lw] care este un analog structural apropiat al compusului aprobat în final (Fig. 28-28).

Un alt progres de succes în terapie a implicat o combinație de studii cristalografice cu raze X și analiză a formei moleculare (MSA) pentru a produce donepez.il"" (Ariccpt). 22 (Fig. 28-29). Donepezil este un inhibitor puternic de acetilcolinesterază (AChE) utilizat la pacienții cu boala Alzheimer pentru a ajuta la prevenirea pierderilor cognitive ale dopezilului . că medicamentul nu se leagă de fapt la site-ul activ AChE, ci mai degrabă în interiorul canalului lung care duce la site-ul activ într-o regiune strâmtă, îngustă, în plus față de studiile de modelare 3D-QSAR au fost efectuate folosind descriptori scniiempiric.



22

Figure 28-29 ■ Donepezil (Ancepl), 22, is a potent acetylcholinesterase (AC hE) inhibitor used in the treatment of Alzheimer s disease

Conceptul de farmacofor joacă un rol central în proiectarea medicamentelor. Farmacoforul, propus pentru prima dată la începutul anilor 1900 de Paul Ehrlich, poate fi definit ca aranjamentul 3D al grupurilor funcționale esențiale necesare pentru a provoca răspunsul biologic. Definiția presupune doar că este necesar ca un medicament să-și prezinte grupările funcționale orientate corespunzător la resturile de aminoacizi complementare ale receptorului. Deși ideea ar putea fi oarecum simplistă, deoarece ignoră luarea în considerare explicită a structurii moleculare care orientează corect grupurile funcționale tbc, ideea a rezistat testului timpului ca primă aproximare pentru un model de interacțiuni medicament-receptor.

Înainte de explozia de date structurale disponibile acum chimiștilor medicinali care pot folosi structuri 3D ale proteinelor, de obicei erau disponibile doar informații indirecte despre natura receptorului. Cea mai frecventă situație cu care se confruntă chimiștii medicinali a fost o serie de compuși activi și inactivi. Faptul că nu a existat o structură a medicamentului legat de receptorul său a însemnat că proiectarea medicamentului a trebuit să urmeze o procedură de comparare a eficacității compușilor și de determinare care grupuri funcționale sunt importante și care grupuri funcționale nu.

Abordarea analogică activă, dezvoltată de Garland Marshall, a fost una dintre cele mai vechi proceduri farmacofore CADD . [lh7 ' ,w] Abordarea evită să vă faceți griji excesive cu privire la diferențele subtile de energie dintre confor mații. Căutarea conformațională sistematică este aplicată unei serii de compuși biologic activi și inactivi. Ideea centrală este că există un set limitat de conformații pe care un compus activ (cu grupe funcționale adecvate) le poate adopta. Inactivitatea biologică se presupune, ca primă aproximare, a rezulta din competiția dintre moleculele mici și receptorul pentru ocuparea aceluiași spațiu fizic. De obicei, cea mai rigidă structură este considerată prima. Căutările sistematice ulterioare sunt efectuate asupra structurilor moleculare „■active" rămase. Este posibil să se adauge filtre de screening pentru a elimina conformațiile inacceptabile ; de exemplu, structurile generate de computer trebuie să fie capabile să adopte conformații similare cu cele disponibile structurilor moleculare anterioare și să nu fie în afara unui interval de energie relativă specificat. La încheierea procesului, poate fi generat un volum reprezentând unirea tuturor - conformațiilor disponibile pentru compușii activi biologic. Acest volum „activ" poate fi folosit pentru a culege informații despre situsul receptor. Este posibil să se genereze și un volum „inactiv", care este regiunea din spațiul 3D care nu ar trebui utilizată pentru a face modificări moleculare.

Examinarea unei serii de compuși activi și inactivi oferă informații structurale importante care sunt utilizate pentru de-
elaborarea unei ipoteze de farmacofor. Odată ce un farmacofor este dezvoltat, este posibilă căutarea bazelor de date structurale 3D. Primul software de căutare 3D a fost dezvoltat intern de firmele farmaceutice pentru a extrage bazele de date 3D corporative (ALADDIN, [17] " dezvoltat al Abbott și 3DSEARCH, [111] dezvoltat la Lederle). Construcția bazelor de date 3D a fost posibilă prin software precum CONCORD [172] și COR INA [17] " care a permis generarea de structuri rapide ale CON23D. Program standard utilizat pentru crearea de structuri 3D din intrarea 2D. Este important să se țină seama de flexibilitatea structurală. Există, în esență, trei moduri: *stocarea* conformațiilor multiple în baza de date în sine: *(b)* dezvoltarea de interogări specializate: și *(c)* generarea de conformații în timpul interogării de căutare practic. Deși a doua abordare este atrăgătoare, necesită omul de știință (odesemnează interogarea în mod corespunzător. A treia abordare pare să rezolve problema, în măsura în care trebuie stocată și ajustată doar una (sau câteva) conformități pentru a se potrivi cu interogarea de căutare farmaceutică. Astăzi, există mai multe programe comerciale disponibile pentru baza de date 3D și căutarea farmacoforelor.

Goodford a propus ca o grilă de puncte de testare care învelesc o structură moleculară ar putea fi utilizată pentru a calcula interacțiuni favorabile (inițial cu 6-12 funcții de energie potențială nehonded, electrostatice și de legare de hidrogen) între aceasta și un receptor țintă. Programul GRID [174] a fost o inovație interesantă. Programul DOCK [17] • [l7] " poate fi considerat primul software *virtual* de screening de mare debit. Scopul a fost de a permite prescreening-ul compușilor care s-ar putea lega la un site activ. O serie de structuri moleculare pot fi evaluate pentru potrivirea lor într-un receptor prin utilizarea funcțiilor de scor. Un studiu timpuriu folosind «-chimotripsina a clasat câțiva inhibitori cunoscuți în primele 10 structuri, pe baza funcțiilor de punctare utilizate pentru a evalua potențialul de legare." Un alt program academic timpuriu de căutare 3D a fost CA VEAT. [17] "

Modelele farmacofore predictive pot fi generate pe baza analizelor 3D-QSAR. Hansch a demonstrat utilitatea QSAR. [17 '] În anii 1970. multe studii au fost întreprinse pentru a deduce activitatea biologică pe baza proprietăților fizice ale unei molecule. Metoda rămâne utilă și oferă informații valoroase." [1] Richard Cramer a dezvoltat un program popular care implică o analiză comparativă a câmpului molecular (CoMFA). [11,1] Ideea de bază este de a sonda o structură moleculară pentru interacțiunile sterice și electrostatice în mod direct și apoi de a genera o ecuație QSAR bazată pe acești descriptori moleculari, folosind cele mai mici pătrate parțiale (PLS). Valabilitatea modelului poate fi prezisă.

ADME PREDICTIV

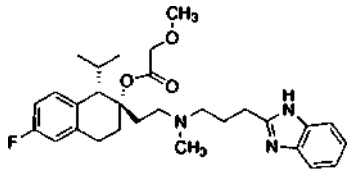
Scopul final al CADD este de a înțelege la nivel molecular relațiile complexe dintre o țintă care provoacă boli (macromoleculă) și o moleculă asemănătoare unui medicament, astfel încât să se poată face predicții fiabile pentru a îmbunătăți interacțiunile moleculare . Alți factori farmacocinetici importanți sunt totuși critici pentru un medicament terapeutic eficient. În esență.

potența, solubilitatea și permeabilitatea sunt singurele trei variabile fizice care pot fi ajustate pentru a îmbunătăți activitatea potențialelor medicamente orale. [182] Lipinski a sugerat că „absorbția sau permeabilitatea slabă este probabilă atunci când molecula are mai mult de una dintre următoarele proprietăți".

1. Mai mult de 5 donatori de legături de hidrogen 2. Mai mult de 10 acceptori de legături de hidrogen 3. Mai mult de 500 de greutate moleculară 4. Mai mult de 5 log P calculat

Profesioniștii medicali trebuie să fie conștienți de interacțiunile dintre droguri . Deoarece un număr semnificativ de medicamente sunt metabolizate de citocromul P-450 (CYP), chimiștilor medicinali se cuvine să ia în considerare această cale oxidativă în procesul de proiectare. Consecințele tragice ale interacțiunilor medicament-medicament și aliment-medicament au dus la eliminarea de pe piață a două medicamente aprobate de FDA, nii-befradil (Posicor), 23. și lerfenadina (Seldane), 24. fiind scoase de pe piață în ultimii ani. Mibefradil și lerfenadina sunt prezentate în Figura 28-30. Fiecare medicament necesita P-450 pentru metabolismul de faza I.

A fost raportat un model predictiv mai recent pentru metabolismul CYP 3A4. [1 *•] Metoda se bazează pe PLS, dar unul dintre descriptori se bazează pe extracția hidrogenului calculată de AM I. Există mai multe ipoteze: *(a) susceptibilitatea* CYP 3A4 este o funcție a mediului electronic din jurul hidrogenului care este extras, *(b)* Abstracția atomului de hidrogen este etapa care determină viteza, *(c)* Medicamentul care este metabolizat se prăbușește liber în locul activ al enzimei până când este disponibil cel mai activ hidrogen. Calcule AMI (folosind o procedură pentru a ține seama de faptul că neîmperecheate



23

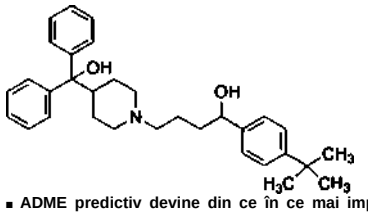


Figura 28-30 ■ ADME predictiv devine din ce în ce mai important în etapele incipiente ale proiectării medicamentelor. Interacțiunile medicament-medicament și alimente-medicament au dus la - retragerea de pe piață a două medicamente aprobate de FDA, mibe fradil (Posicor), 23 și terfenadina (Seldane), 24.

sunt implicați electroni) au fost efectuate pe o serie de medicamente cunoscute. Activitatea, definită ca abstractizare a atomului H AMI, este modelată pe prezența sau absența descriptorilor chimici .

În următorul deceniu, predicțiile de proprietate și toxicitate in silico vor crește. Pe măsură ce metodele de predicție devin mai fiabile și mai robuste, acestea vor fi incluse din ce în ce mai mult în procesul inițial de proiectare a medicamentelor, mai degrabă decât să fie o gândire ulterioară. Există multe alte povești de succes CADD. Deși descoperirea medicamentelor este un proces complex, în viitor, pe măsură ce înțelegerea noastră asupra acțiunii medicamentelor crește, un număr tot mai mare de medicamente eficiente terapeutic vor fi proiectate folosind metode bazate pe computer.

Confirmare

Autorul îi recunoaște pe Tedman Ehlers, care a pregătit multe dintre figurile pentru acest capitol, și pe Mark Volmer, care a oferit asistență valoroasă în manuscris.

REFERINȚE

I. Modele din lemn bnll-and-Mick atribuite lui John Dalton. Muzeul Științei. Drumul Expoziției. South Kensington. Londra. Anglia.

2. Bowen. JP. und Cory. M.: Proiectare de medicamente asistată de computer. În cărămidă Swar. J.. Boylan. JC (eds.). Enciclopedia Tehnologiei Farmaceutice . a 2-a ed. New York. Marcel Dekker. 2002. p. 585-604.

3. Watson. JD. și Crick. FHC: Nature 171:964. 1953.

4. Watson. J D.: The Double Helix. New York. Noua bibliotecă americană. 1968.

5. Pauling. L.. și Corey. RB: Proc. Natl. Acad. Sei. SUA 37:205. 729. 1951.

6. Koltun. W.: Biopolymers 3:665. 1965.

7. Dreiding, AS: Helv. Chim. Fapte 42:1339. 1959.

8. Gordon. AJ: J. Chern. Educ. 47:30. 1970.

9. Greer. J.. Erickson. JW. Baldwin. JJ și Varney. MD: J. Med. Chern. 37:1035, 1994.

10. Carson. M.. și Bugg. CE: J. Mol. Grafica 4:121. 1986.

11. Richardson. JS. și Richardson. DC: Trends Biochem. Sei. 14: 304. 1989.

12. Connolly. ML: Science 221:709. 1983.

13. Lee. B„ și Richards. F M.: J. Mui. Biol. 55:379. 1971.

14. Născut. M.. și Oppenheimer. R.: Ann. Fiz. 84:457. 1927.

15. D* Abro. A.: Ascensiunea noii fizici: teoriile sale matematice și fizice. New York. Dover. 1951.

16. Pauling. L.. și Wilson. EB. Jr.: Introducere în mecanica cuantică . Cu aplicații la chimie. New York. McGraw-Hill. 1935.

17. Roberts. JD: Note despre calculele orbitale moleculare. Lectură. MA. Benjamin/Cutnmings. 1961.

18. Streitwiescr. A.. Jr.: Teoria orbitală moleculară pentru chimiști organici. New York. John Wiley & Sons. 1961.

19. Westheimer. FH. și Mayer. JE: J. Chern. Fiz. 14:733. 1946.

20. Deal. TL: J. Chern. Fiz. 14:465. 1946.

21. Dostrovski. eu,. Hughes. ED. și Ingold. CK: J. Chern. Soc.: 173. 1946.

22. Ermer. O.: Struct. Bonding (Berlin) 27:161. 1976.

23. Altona. CL și Faber. DH: Sus. Curr. Chern. 45:1. 1974.

24. Engler. EM. Andow. JD. și Schleyer. P. v. R.: J, Am. Chern. Soc. 95:8005, 1973.

25. Burkert. U.. și Allinger. NL: Mecanica moleculară. Monografia ACS 177. Washington. DC. Societatea Americană de Chimie. 1982.

26. Rappe. AK. și Casewit. C.: Molecular Mechanics Across Chemical încercare. Sausalito. CA. Cărți universitare de știință. 1992.

27. Weiner. SJ. Kollman. PA, Caz. DA, colab.: J. Am. Chern. Soc. 106:7 1984.

28. Weiner. SJ. Kollman. PA. Nguyen. DT. și colab.: J. Comput. Chim. 7:2 1986.

29. Pearlman. DA. Caz în chestiune. DA. Caldwell. JW, și colab.: Comput. Fiz. comun. 91:1 1995.

30. Cornell, WD. Cieplak , P.. Bayly , Cl , cl al .: J. Ant Chcm . Vedea. 117:5 1995.

31. Brooks. BR. Braecoleri , RE , Olafson , BD , et al .: J. Compul. Chim. 4:1 »7 1983.

3. 2. Halgrcn, TA: J. Compul. Chcm. 17:490. 1996.

33. Halgrcn, TA: J. Compul. Chcm. 17:5320. 1996.

34. *Huipvn. TA: J. Compul. Chcm.) 7:333.* J996.

35. *Halgrcn. TA și Nachbar. RB: J. Compin. Chcm.* 17:587, 1996.

36. Halgrcn, TA: J. Compul. Chcm. 17:616. 1996.

37. Tripos Inc.. 1699 Souih Hanley Rd., Suite 303. St. Louis. MO63I44.

38. Funcția de undă. Inc., 18401 Von Korman Ave.. Suite 370, Irvine, CA 92715.

39. Serena Software, PO Box 3076. Bloomington. ÎN 47402-3076.

40. Schrödinger. 1500 SW First Ave.. Suite 118 0. Portland. SAU 97201: și 120 West 45th Street. New York. NY 10036.

41. Allinger. NL. Da. YH. și Lii. J.-H.: J. Am. Chim. Soe. 111: 8551. 1989.

42. Lii; J.-H.. și Allinger. NL: J. Am. Chcm. Soc. 111:8566. 1989.

43. Lii. J.-H. și Allinger. NL: J. Am. Chcm. Soc. 111:8576. 1989.

44. Allinger. NL. Chen. KS. și Lii. J.-H.: J. Compul. Chcm. 17: 642. 1996.

45. Nevins. N.. Chen. KS. și Allinger. NL: J. Compul. Chim. 17: 669. 1996.

46. Nevins. N.. Lii. J.-H. și Allinger. NL: J. Compul. Chim. 17:695. 1996.

4. 7. Nevins. N.. și Allinger. NL: J. Compul. Chim. 17:730. 1996.

48. Bowen. JP. și Liang. G. Noi perspective în mecanica moleculară. În Clwrifsun. P. (ed.). Aplicații practice ale designului de drag asistat de computer. New York. Marcel Dekker. 1997. 495-538.

49. Londra, E: Z. Phys. 63:245. 1930.

50. Lennard-Jones, J. L: Proc. R. Soc. London Ser. A 106:463. 1924.

51. Deal. TL: J. Chem. Fiz. 16:399. 1948.

52. Todehush, PM. și Bowen. JP: Dezvoltarea și aplicațiile câmpului de forță al mecanicii moleculare. În Rami Reddy. R.. und Erion. MD (eds.). Calcule gratuite de energie în Rational Drag Design. New York. Kluwer Acndcmic/Plenum Press. 2001.

53. Bischoff. CA: Ber. Disch. Chim. Ges. 23:620. 1890.

54. Bischoff. CA: Ber. Disch. Chcm. Ges. 24:1074. 1085. 1891.

55. Bischoff. CA și Walden. P.: Ber. Disch. Chim. Ges. 26:1452. 1893.

56. Kemp. JD. și Pitzer. KS: J. Chcm. Fiz. 4:749. 1936.

57. Kemp. JD. și Pilzer. KS: J. Am. Chim. Soc.. 59:2 76. 1937.

58. Christie. GH. și Kenner. J.: J. Chcm. Soe. 121:614. 1922.

59. Bartell. LS: J. Am. Chcm. Soc. 99:3279. 1977.

60. Allinger. NL, Hindman, D. și Hönig. H.: J. Am. Chim. Soc. 99: 3282, 1977.

61. Pitzer. RM: Acc. Chcm. Res. 16:207. 1983.

62. Radom. L.. Hehre. WJ și Pople. JA: J. Am. Chim. Soc. 94: 2371. 1972.

63. Jacoby. SLS. Kowalik. JS. și Pizzo. JT: Metode iterative pentru probleme de optimizare

neliniară. Englewood Cliffs. NJ. Prentice Hull. 1972.
64. Williams, JE. Stang. PJ, și Schleyer. P. v. R.: Ann. Rev. Fiz. Chcm. 19:531. 1968.
65. Wiberg. KB: J. Am. Chcm. Soc. 87:1070. 1965.
66. Fletcher. R.. și Reeves. CM: Calculator. J. 7:149. 1964.
67. Fletcher. R.. și Powell, MJD: Comput. J. 6:163. 1963.
68. Dammkoehler. RA. Karasck. SF. Berkley Shands, EF. iar Mar va. GR: J. Comput. A ajutat Mol. Des. 3:3. 1989.
69. Motoc. Eu.. Dammkoehler. RA. Mayer. D. și Lubanowski. J.: Cant. Struct. Act. Rclat. 5:99. 1986.
70. Ferguson. D. și Raber. DJ: J. Am. Chim. Soc. 111:4371.1989.
71. Chang. G.. Guida. W.. und Still. WC: J. Am. Chcm. Soc. 111:4379. 1989.
72. Metropolă. N.. Rosenblulh. A. W,, Roscnblulh. MN.ct a).: J. Chcm. Phys. 21:1087. 1953.
73. Saunders. M.. Houk. KN. Wu. Y.-D.. el al.: J. Am. Chcm. Soc. 112:1419. 1990.
74. Comunicare personală. Robert Pearlman.
75. Kosiniwicki. J. și Scheraga. HA: J. Phys. Chim. 96:7442. 1992.
76. Judson. R.: Algoritmi genetici și utilizarea lor în chimie. În Lipkow- ilz. K.. și Boyd, D., (eds.). Recenzii în Computational Chemistry, vol. 10. New York. VCH. 1997 p. 1-73. '
77. Smellie. A.. Teig. SL. și Towbin. P.: J. Comput. Chim. 16:171. 1995.
78. McCammon, J.. Gelin. B.. și Karplus. M.: Nature 267:585, 1977 79. van Gunsteren. W. și Berendscn, IL: Mol. Fiz. 34:1311,1977 80. Wullquist. A. și Mountain, RD: Modele moleculare de derivație și descriere a apei. În Lipkowitz. K. și Boyd. D., (eds.). Re views în Computational Chemistry, vol. 13, New York. VCH. 1991, 183-247.
81. Berendscn, HJC. Grigcm. JR. und Strautsma. TP: J. Phw Chcm. 91:6209. Ml '
82. Jorgensen, WL, Chandrasekhar. J., Maduru, JD. și colab.: J. Chcm Phys. 79:926. 1983.
83. McCammon. J. și Harvey. S.: Dinamica proteinelor și nudurilor: acizi. Cambridge. Cambridge University Press. 1987.
84. Bcrendsen. H., van Gunsteren, W., Zwindermun. H.. și Geurten, R.: Ann. NY Acad. Sei. 482:269. 1986.
85. Întăriți. TA. York. DM. și Pedersen. L G.: J. Chcm. Phvs. 98 10089. 1993. '
86. McCammon. JA: Science 238:486. 1987.
87. Jorgensen. WL: As. Chcm. Res. 22:184, 1989.
88. Howard, AE și Kollmun. PA: J. Med. Chim. 31:1669, WUH
89. Schrödinger. E.: Ann. Fiz. 79:361. 1926.
90. Schrödinger. E.: Ann. Fiz. 80:437. 1926.
91. Schrödinger. E.: Ann. Fiz. 81:109. 1926.
92. Heisenberg. W.. Z. Fiz. 33:879. 1925.
93. Schrödinger. E.: Ann. Fiz. 79:7 34. 1926.
94. Eckart. C.: Fiz. Apoc. 28:711. 1926.
95. Hehre. WJ, Radom. L.. Schleyer. P.. și Pople, J. Ab Initio Motevulur Orbital Theory. New York. John Wiley & Sons. 1986.
96. Pople. JA, și Beveridge. D.: orbital molecular aproximativ The ory. New York. McGraw-Hill. 1970.
97. Dewar. MJS: Ilie Molecular Orbital Theory of Organic Cliemisuv New York. McGraw-Hill. 1969. '
98. Murrell. JN. și Hurget. AJ; Teoria orbitală moleculară semiempirică a moleculelor. Londra. Wiley-Inlcrsöcncc. 1972.
99. Pople. JA. Santry. DP și Segal, GA: J. Chcm. Fiz. 43:Sl29. 1965.
100. Pople. JA, și Scgul. GA: J. Chem. Fiz. 43:3136. 1965.
101. Pople. JA, und Scgul. GA: J. Chcm. Fiz. 44:3289. 1966.
102. Pople. JA. Beveridge. DL. și Dobosh. PA: J. Chem. Phvs. 47 2026. 1967. '
103. Dewar. MJS. și Thiel. W.: J. Am. Chim. Soc 99:4899. IC 104. Dewar. MJS: J. Mol. Struct. 100:41. 1983.
105. Bingham. R. C . Dewar. MJS și Lo. DH: J. Am. Chim. &c. 97:1285. 1975.
106. Bingham. RC. Dewar. MJS. și Lo. DH: J. Am Chim. Soc 97:1294. 1975.
107. Bingham. RC. Dewar. MJS. și Lo. DH: J. Am. Chem., Sue 97:1302. 1975.
108. Bingham. RC. Dewar. MJ S. und Ix». DHJ Am. Chim. Sa 97:1307. 1975.
109. Dewar. MJS. U). DH. și Ramsden. CA: J. Am. Chem Sts 97:1311. 1975.
110. Dewur. MJS. și Thiel. W.; J. Am. Chcm. Soc. 99:4907. 1977 111. Dewar. MJS. și McKee. M. L: J. Am. Chcm. Soc. 99:5231 1977.
112. Dewur. MJS. und Rzepa. HS: J. Am. Chcm. Soc. 100:777.197F
113. Davis. LP, Guidry. RM. Williams. JR.et al.: J. Compul. Chem 2:433. 1981.
114. Dewar, MJ S,, McKee, Ml.. und Rzepa. HS: J. Am. Chcm. Soc 100:3607. 1978.
115. Dewar. MJS. și Healy. E.: J. Comput. Chcm. 4:542. 1983.
116. Dewur. MJS. Zoebisch. EG, Healy, E F. și Stewurt. J. J PJ Am. Chcm. Soc. 107:3902, 1985. *
117. Stewart. JJP: J. Comput. Chim. 10:209. 1989.
118. Theil. W.. și Voityuk. AA: J. Phys. Chcm. 100:616. 1996
119. Theil. W.: Adv. Client. Fiz. 93:703. 1996.
120. Richards. WG: Quuntum Farmacologie. al 2-lea cd. Londra. Valorile de unt . 1984.
121. Kier. LB: Molecular Orbital Theory in Drag Research. Neu Y<vL Academic Press, 1971.
122. băieți. SF: Proc. R. Soc. Umdon. Scr. A 200:542. 1950
123. Hehre. WJ. Stewart. RF. und Pople. JA: J. Client. Phys 51 2657. l960.
124. Hchrc, WJ. Ditchfield. R.. Stewart. RF și Pople. JA: J.Um Phys. 52:2769. 1970.
125. Pietro. WJ. Levi. BA. Hehre. WJ și Slewart. R. F.: Inorg. Chcm. 19:2225. 1980.
126. Pietro. W. J.. Bluroek. ES. Hout. R. F.. Jr. și colab.: Inorg. Chim. 20: 3650. 1981.
127. Binkley, JS. Pople. JA și Hehre. W. J.: J. Am. Chcm. Soc. 102: 939. 1980.
128. Gordon. DOMNIȘOARĂ. Binkley. J. S.. Pople. JA, el al.: J. Am. Chern. Soc. 104:2797. 1982.
129. Dobbs. K. D.. și Hehre. W. J.: J. Coinpul. Chcm. 7:359. 1986.
130. Hchrc. WJ. Ditchfrcld. R.. și Poplc. JA: J. Chcm. Phys, 56: 2257. 1972.
131. Binkley. JS. und Pople. JA: J. Chem. Fiz. 66:879. 1977.
132. Francl. MM. Pieiro. WJ. Hehre. W. J., colab.: J. Chcm. Fiz. 77: 3654. 1982.
133. Carlsen. N. R.: Chim. Fiz. Uli. 51:192. 1977.
134. Krishnan. R.. Frisch. M. J. și Pople. JA: J. Chem. Fiz. 72:4244. 1980.
135. Clark. T.. Chandrasekhar. J... Spilznagel. G. W. și Schleyer. P. v. R.: J. CompuL Chem. 4:294. 1983.
136. Frisch. JA. Pople. M. J. și Binkley. J. S.: J. Chem. Fiz. 80:3265. 1984.
137. Hartree. DR: Proc. Cambridge Philos. Soc. 24:105. 1928.
138. Roothaan. CCJ: Rev. Mod. Fiz. 23:69. 1951.
139. Sala. GG: Proc. R. Soc. Londra. Ser. A 205:541. 1951.
140. Moller. C.. și Plessct. M. S.: Fiz. Apoc. 46:618. 1934.
141. Pople. JA. Binkley. JS. și Seeger. R.: Ini. J. Quantum Chem. Symp. 10:1. 1976.
142. Pople. JA. Seeger. R.. și Krishnan. R.: Int. J. Quantum Chem. Symp. 11:149. 1977.
143. Krishnan. R.. și Pople. J. A.: Int. J. Quantum Chem. 14:91. 1978.
144. Schlegel. H. B.: J. Chem. Fiz. 77:3676. 1982.
145. Mulliken. RS; J. Chem. Fiz. 23:1833. 1955.
146. Parr. R. G.. și Yang. W.: Teoria funcțională a densității atomilor și moleculelor. Oxford. Oxford University Press. 1989.
147. Kohn. W.. și Sham. LJ; Fiz. Rev. A140:1133. 1965.
148. Hohenberg. P,. și Kohn. W.: Fiz. Rev. Bl36:864. 1964.
149. Berman. H. M.. Westbrook. J.. Feng. Z.. el al.: Banca de date Prolein. Nucl. Acizi Res. 28:235. 2000.
150. Güner. O. F. (ed.): Pharmacophore Perception. Dezvoltare și utilizare în proiectarea medicamentelor. Seria 1UL Biotehnologie. La Jolla. CA. Linia universitară internațională . 2000.
151. Bcddcll.CR.Goodford. P. J..Norrington, F. Létal.: Br. J. Pharma col. 57:201. 1976.
152. Cushman. D. W.. Cheung. H. S.. Sabo, EF și Ondclli. MA: Biochemistry 16:5484. 1977.
153. Ondctli. MA și Cushman. D. W.: CRC Cril. Înghețа. Biochim. 16: 381. 1984.
154. Byers. LD. si Wolfcndcn. R.: J. Biochcm. 247:606. 1972.
155. Thorsell. ED, Harris. DA. Asler, SD. cl al.: J. Med. Chcm. 29: 251. 1986.
156. Blaney. JM. Jorgensen. EC. Connolly. ML. cl al.: J. Med. Chcm. 25:785. 1982.
157. Kuyper, LF. Roth. B.. Baccanan. DP. și colab.: J. Med. Chcm. 28: 303. 1985.
158. Vacă. JP. și Condra. JH: Drug Discovery Today 2:261. 1997.
159. nu. HJ: Receptor Signal Transduction Res. 19:15. 1999.
160. Ghosh. AK. Thompson, WJ. Fitzgerald. P.M. cl al.: J. Med. Chcm. 37:2506. 1994.
161. Dorsey. BD. Levin. RB. McDaniel. SL. el al.: J. Med. Chcm. 37:3443. 1994.
162. Kempf. DJ. Falsă. H. L . Mlaștină. KC. cl al.; J. Med. Chcm. 41: 602. 1998.
163. Kaldor. SW. Kalish. VJ. Davies. JF II. el al.: J. Med. Chim. 40:3979. 1997.
164. Thaisrivongs. S. și Strohbach. JW: Biopolymers 51. 51. 1999.
165. Baldwin. JJ. Ponlicello. GS. Anderson. PS. și colab.: J. Med. Chim. 32:2510. 1989.
166. Kawakami. Y.. Inoue. A.. Kawai. T.. și colab.: Bioorg. Med. Chim. 4: 1429. 1996.
167. Marshall. GR. si Motoc. I.: Sus. Mol. Pharmacol. 3:115. 1986.
168. Marshall. GR: Anul. Rev. Pharmacol. Toxicol. 27:193. 1987.
169. Mayer. D.. Naylor. CB. Moloh. eu.< și Marshall. GR: J. Compui. A ajutat Mol. Dec. 1:3. 1987.
170. Van Drie. JH. Wciningcr. D.. și Martin. YC: J. Compui. A ajutat Mol. 3 decembrie: 225. 1989.
171. Sheridan. RP. Nilakantan. R.. Rusinko. A.. III. și colab.: J. Chem. Inf. Compui. Șase. 29:255. 1989.
172. Pearlman. R.: Chcm. Design Automated News 2:1. 1987.
173. Hiller. C.. și Gasteigcr. J.: Ein Automatsierter Molckulbuukasien. În Gasteiger. J. (ed.). Dezvoltare software în chimie. Berlin. Springer. 1987.
174. Goodford. PJ: J. Med. Chcm. 28:849. 1985.
175. DesJariais. RL. Sheridan. R. P,. Seibel. GL. el al.: J. Med. Chim. 31:722, 1988.
176. Kuntz. ID: Science 257:1078. 1992.
177. Stewart. KD. Bentley. JA și Cory. M.: Tetraedrul Compui. Melhodol. 3:713. 1990.
178. Bartlclt. P.. Shea. GT. Telfer. SJ și Waterman. S.: ATENȚIE: Un program io faciliteazâ proiectarea derivată din structură a moleculelor active biologic. În Roberts, SM (ed.). Recunoașterea moleculară: probleme chimice și biologice. Cambridge. Societatea Regală de Chimie. 1989. p. 182-196.
179. Hansch. C.: Acc. Chcm. Res. 2:232. 1969.
180. Hansch. C.. și Leul. O.; Explorarea QSAR: Fundamente și aplicații în chimie și biologie. Washington. DC. Societatea Cltcmică Americană. 1995.
181. Cramer. RD. Ill. Patterson. DE și Bunce. JD: J. Am. Chim. Soc. 110:5959, 1989.
182. Lipinski. CA. Lombardo. F.. Dominy, BW. și Feeney. PJ: Adv. Livrarea medicamentelor Apoc. 23:3. 1997.
183. Singh. SB, Shen. LQ. Walker. MJ și Sheridan. RP: J. Med. Chim. 46:1330. 2003.

Log P, Log D și pK a calculat

Valorile log P, log D la pH 7 și pK„ sunt de la Chemical Abstracts Service. American Chemical Society, Columbus. OH. 2003 și au fost calculate utilizând Advanced Chemistry Development (ACD) Software Solaris V4.67. Valorile pK„ sunt pentru cel mai acid HA acid și cel mai slab [acid]. valorile pentru acizii HA care depășesc 10 până la 11 înseamnă că vor exista puține, dacă nu există, contribuții anionice. butiunea în intervalele de pH utilizate în formulările farmaceutice și în intervalele de pH fiziologice. În mod similar, pentru acizii BH, vor fi puțini, dacă există. contribuția cationică pentru valorile pK„ sub 2 până la 3. Deoarece Chemical Abstracts nu raportează valori fizico-chimice calculate pentru compușii ionizați, inclusiv sărurile și compușii de amoniu cuaternar, valorile log P din această anexă sunt pentru forma neionizată.

			pK.					PK.	
Compus	LogP	Log D la ph7	HA	BH*	Compus	LogP	Log D la ph 7	HA	BH'
Abacavir	0,72	0,72		5.08	Amiloride	1,90	1,88	8,58	1,58
Acarbo«	-3.03		12.39	5,90	acid p-aminobetuoic	0,01	-2.12	4,90	2.48
Acebutolol	2,59	0,52	13.78	9.11	Aminoglutetimidă	1.41	1.41	11.60	4.41
Acetaminofen	0,34	0,34	9,86		Acid aminolevulinic	-0,93	-3,38	4.00	7.37
Acclazolnmidc	-0,26	-0,40	7.44		Acid 4-aminosalicilic	0,32	-3.02	3,58	2.21
Acid acetic	-0,29	-2,49	4,79		Amiodarona	8,59	6.29		9.37
Acctohexaniid	2.24	0,03			Amitriptilina	6.14	3,96		9.24
Acetohidroxatnic acid	-1,59	-1,59	926		Amlexunox	4,67	1,65	3,95	
Acetilcisteină	-0,15	-3,74	3.25		Amlodipină Amobarbital	3,72 2.10	2.00 2.05	7,94	8,73
Acitretin	5,73	3,52	4,79		Antoxapină	2,59	1,52		8.(13
Aciclovir	-1,76	-1,76	9.18	1,89	Amoxicilină	0,61	-2,21	2,61	6.9.1
Adapalenc	8.04	5.29	4.23		Amfetamina	1,81	-0,91		9,94
Adefovrr dtpivoxil	2.38	2.38		4,63	Amfotericina B	0,18		3,96	8.13
Adenina	-2.12	-2.12		2,95	Ampicilină	1.35	-1,54	2,61	6,79
Adenozină	-1,46	-1,46	13.11	3.25	Amprenavir	4.20	4.20	11.54	1,76
Alanina	-0,68	-3.18	9,62	2.31	Nitritul de amil	2.45	2.45		
Alatrofloxacina	0,31	-2,22	0,64	8.12	Anagrclide	1.13	1.13	11.79	1.48
Albendazol	3.01	2,99	10.46	5,62	Anastrozol	0,77	0,77		4,78
Albuterol	0,02	-2,15	9,83	9.22	Antrolina	4.16	3,91	7.16	
Alclomclazonă di propionat	4.26	4.26	13.73		Apomorfina	2.47	2.34	9.41	6.5(1
Acid alcndronic	-3,52	-7,80	0,47	10.56	Apraclonidiue	0,30	-1,9)		9.11
Alfentanil	2.03			7,59	Arginina	-1,78	-5,26	2,51	13.«
Alitrctinoină	6,83	4,62	4,79		Aripiprazol	5,68	5,55		6.5(1
Alopurinol	-0,4«	-0,50	9.20	2.40	Africaine	2.44	MI	13.46	7,9»
Almotriptan	1,89	-0,51		9.48	Acid ascorbic	-2.12	-4,96	4.13	
Alosetron	0,96	0,65		6,71	Sparanghel	-1,51	-4.02	2.30	834
Alprazolam	2.50	2.50		2.39	Acid aspartic	-0,67	-4,17	2.28	9,95
AlprostadH (prostaglandina BO	2.25	0,02	4,77		Aspirină	1.19	-2,23	3.48	
Alttaminc	2.42	1,90		7.37	Astcmizolc	5,80	3,62		9 (pag
amantadină	2.22	-0,79		10.75	Alazunuvir	5.51		II. II	4,81
Amcioonide	3,80	3,80	13.15		Atenolol	0,10	-2.03	13.88	9.17
Amifosline	-1,69	-4,72	1.29	10.16	Atomoxetină	3,84	1.03		10.12
Amikacin	-3,84		12.94	9.52	Atorvastatină	4.22	1,54	4.30	
					Atovaquone	6.18	4.14	4,97	

(.CnntinucJt

Log D la ph 7	PK.	Log D la	HA	HA	BH*	BH*	Log compus		pK. P -- ph 7
- 1 21									
0,54				Calcifediul	7,53	7,53			
■3.01		O25		(25-OH-Do					
	4 47			Cakipotrienc	5,43	5,43	13,98		
1.641		M	6	CalcitriolfUS-di	6,12	6,12			13,98
	13.30	8.59		(0H)D ,,					
0,5«				Candcsartan cilexetil	7,43	4,81	4,22		4,24
7.11									
-0,94	.			Capecitabină	0,97	-0,3«	5,67		
				Capsaicina	3,31	3,31	9,91		
-2,29	1 '' (W			Captopril	0,27	-2,86	3,82		
4,59				Carbamazepină	2,67	2,67	13,94		
2.31	3 7 3	J,)!		Carbcnicilina	1,01	-3,99	2,62		
2.01	SM			Carbidopa	-0,19	-2,71	3,40		7,91
2.49		2 5|		Curbinoxaminc	2,76	1,12	8,65		
-0,88	4 20			Carboprost	2,49	0,27	4,77		
0,32		2 20		Carisoprodol	2,15	2,15	12,49		
3.47				Carmustina	1,30	1,30	10,19		
2,57		H##		ß* Caroten	15,51	15,51			
2,67	915			Carteolol	1,67	-0,42			13,84
				9,13					
2.00		I 0 5 4		Carvedilol	4,23	3,16	1,3,90		8,03
4.27	9 21			Cefaclor	0,19	-2,71	1,95		6,80
2.06	12 14			Cefadroxil	-0,09	- 2,89	3,12		6,93
2,61	12 05			Ccfamandolc	1,52	-2,39	2,62		
4.23				Ccfdinir	-0,73	-5,13	2,80		3,27
	12,93			Ccfdilorcn pivuxil	1,23	1,13	7,57		2,89
				Cefixim	-0,51	-5,53	2 10		2,86
3,97	^■^			Cefumcid	0,54	-4,46			
0,56									
	13 89	9 17		Ce, '	OT1 ''	IA '		262	
6.07				Cefotaxima	-0,31	-4,24	2,66		2,90
4,54	4,30 114n			Cefoxitin	0,72	-3,19	2,63		
	1 1,49 Cefpodoxima pmxctil 0,66					0,57	7,61		2,90
1,98		,		Cefprozil	0,15	-2,67	2,92		6,93
1,89 OJI				Ceftibuten	-1,06	-5,08	3,00		5,44
	13.86	9.16							
3.30				Cettizoxima	-0,92	- 4,70	2,99		190
	13,68	8,97							
0,01	JM			Ceftriaxona	-1,76	-5,86	2,57		2,90
- 1,34				Celuruximc	-0,54	- 4,47	2,59		
-1.06				Cckrnib	3,01	3,01	9,68		
	9,62	8,29							
4,52		...		Cefalexină	0,65	-2,22	3,12		6,80
	9,61	6,45							
1.30				Cephapinn	0,79	- 3,05	2,67		4,49
6.10				Cephradme	0,98	-1,79	.3,12		6,99
		6-59		.					
3.24				Cetirizină	2,97	-0,02	3,27		6,43
	,	...		Cevmicline	1,12	-1,29			9,51
-0,27									
2.45				Hidrat de clor	1,68	1,68	10,54		
2.40	)67	8	g	Clorambucil	3,70	1,52	4,86		3,66
3.08				Cloramfenicol	1,02	1,02	11,03		
3.33		.		Clordiazepoxidc	2,49	2,49			4,45
				Clorbxidină	4,54	-0,46			11,73
-0,52	^j			Cliloroprocainc	3,38	1,28			9,13
1,52									
5,84		7S?		Clorochina	4,69	1,15			I&4K
				Clorotiazidă	-0,18	-0,18	9,17		
6,69		6,72							
2,93	10 26	7 97		Cloroxină	3,75	1,51	2,07		7,20
0,92	1306	wl		Clorfcnesină carbamat	1,41	1,41	12,99		
0,08		I^		Clorfeniramină	3,39	1,13			9,33

(Continuare)

Compus	LogP	Log D la ph 7	P«. HA	P«. BH*	Compus	Jurnalul P	Log D la ph 7
(IllOlpWIKMinc	5.36	3.01		9.43	Acid dichidliolic	1,77	-0,48
Clorpropamida	2.21	0,28			Iklavirdinc	• 1,23	-3,23
Clortalidonă	- 0,74	-0,74	9,57		Dcniakxyclinc	0,58	-4,34
Clorzoxazona	2.44	2.43	8,92		Dcslluranc	1,87	1,87
Colccalcifcrol	9,72	9,72			Desipraininc	3,97	1.05
Cidopirox	2,59	1,76	6.25		Destoruudine	5.26	2,95
Cidofovir	3.38	-7,64	1,61	4,54	Dcsonidc	2,72	2,72
Cilastutin	2.42	-1.09	2.09	8,83	Dcsoximctasmie	2.40	2.40
Cilostazol	3.04	.3.04			Dexametazonă	2.06	2.06
Cimetidină	0,20	-0,11		6,73	Acetat de dexametazonă	2,61	2,61
Cinoxacina	-0,53	-4,58		4.31	Dexmedetomidină	3.18	2,85
Ciprofloxacina	1.31	-1,20	2,74	8,76	Dcxnizoxanc	-0,37	-0,37
citalopram	2,89	0,41		9,59	Dextrometorfan	4.28	2
Acid citric	-1,72	-7,67	2,93		Diazepam	3,86	3,86
Cladribine	0,24	0,24	13.75	1.44	Diazoxid	1.07	1.07
Claritromicină	3.16	2.00	13.07	8.14	Dihucninc	4.40	1,95
Acid chivulunic	1,98	-5,84	2,78		Acid dicloracetic	0,54	- 3,54
Clemastine	5,69	2,83		10.23	Diclorfcnamidc	0,93	0,92
Clindamicina	2.14	0,41	12.87	8,74	Dielolcnac	3.28	0,48
Clioquinnl	4.32	2.35	2.10	7.24	Dicloxacilină	3.02	-0,9U
propionat de clobetasol	4.18	4.18	12.94		Diciclomina	6.05	3,87
Clocorlololonc pivalat	4.41	4.41	13.10		Didanozină	-0,92	-0,93
Clofazimină	7.50	7.43		6.24	Dietilcarbamazina	1.14	1.(81
Clomifen	8.01	5,58		9,53	Dietilpropion	2,95	1,46
Clomipramină	5.19	2,80		9.49	Difenoxină	5,73	3.23
Clonazepam	3.02	3.02	11.19	1,55	Dhlornsonc diaceiate	2,91	2,91
Clonidina	l.4|	-0,67		9.16	Ditlunisal	4.32	0,54
Clotrimazol	5,76	5,71		6.12	Digoxină	1.14	1.14
Clozapină	3.48	3.40		6.33	Dihidroergotamina	3.02	1.17
Cocainăă	3.08	1.14		8,97	Dihidrotachisterol	9,86	9,86
Codeina	2.04	0,83	13.42	8.29	Dihidroxiaccionc	-0,78	0,78
colchicina	1.03	1.03			Diltiazem	453	2,64
Cortizon	1.24	1.24	12.29		Dimcrcuprol	0,84	0,83
Cromolyn	0,20	•4,80	1,85		DinoproMunc	188	0,36
Crotamilcm	3.10	3.10			(prostaglandine Ej		
Ciclizina	2.42	1,83		7.46	Difenhidramină	3.(16	1,92
Ciclobenzaprinc	6.22	4.06		9.21	Difenoxilat	6,57	5,85
Ciclofosfamidă	0,63	0,63		4.09	Dipivcfrin	1.49	0,49
Ciclopropan	1,69	1,69			Dipiridamol	-1,22	
Cvetoscrină	- 1,84	- 1,87		5,93	Disopirimidă	2.8(i	0,07
Ciproheptadină	6,62	4,93		8,70	Disnlfinim	3,88	3,88
Cistamină	0,62	2,53		8,97	Dobutamina	2.49	-0,31
Cisteamină	0,03	•1,45	7,93	10.47	Dofctilid	1,56	0,27
cisteină	0,24	-2,31	2.07	11.05	Dolasctron	2.40	2.10
Citarabina	-2.30	2.30	13.48	4,47	Doncpczil	4,70	2,89
Dacarhazine	-0,26	0,26	12.32	4.09	IX) PA	0,23	2,73
Dulloprisin	-0,94	2,87	13.32	8,95	Dopamina	0,12	-2,36
Dunnzol	4,70	4,70	13.10		Dor/ohimidă	-0,21	2 02
Dantrolene	0,95	0,87	7,69		Doxapram	323	2,67
Dupipruzolc	2.44	2,2X		6.39	Doxazosin	0,65	0,54
Dapsone	0,94	0,94		1.24	Doxepin	5.08	2 93
Daunonibicina	2.39	0,47	7.15	8,64	Doxervalciferol	8.15	8.14

		PK.				
	Log D la----------		Log D la			
LogP	ph 7	HA	BH*	Compus	Log P	ph 7
2.29	0,36	7,12	8,64	Fclbamttle	1,20	1,19
-0,26	-3,83	4,50	9,32	Fdi«lil|iinc	4,92	4,92
7,6-1	7,64	9,81		Fenofibraic	4,80	4,80
4.10	2,85	11,79	8,23	Fenoldopam	1,72	-0,56
6,85	6,85	13,34		Fcnoprofen	3,84	1,06
4,67	2,83		8,86	Fentanil	3,9,3	1,90
-1,12	-1,12	13,66	0,76	Fexofenadină	5,18	2,68
5,81	5,64		6,69	Finasterid	3,24	3,24
4,90	4,85	7,92		Hnvoxaic	5,46	4,18
0,56	-2,14	1,22	10,45	Flccamidc	3,47	0,55
3.27	0,36		10,35	Floxuridinc	1,20	-1,21
2.06	-0,98		8,91	Fluconazol	0,31	0,30
2,98	-0,12	3,75	5,50	Flucitozină	-2,36	-2,38
2.10	2,10			Fludarnbinc	-2,32	2,32
2,63	1,66	6,07		Fludrocortizon acetat 1,78		1,78
1.05	-1,25	13,96	9,38	Humazcnil	0,87	0,87
-0,63	-2,75	9,60	9,16	Flunisolide	2,26	2,26
2.29	0,36	7,12	8,64	Huocinolonc	0,77	0,77
1.05	1,05			Fluocinolonc acetonid 2,34		2,34
2.21	-0,07	4,71		Fluoresceină	3,61	3,60
4,96	1,46	3,31	8,73	Fluorcxon	2,19	-3,86
9,56	9,56			Fluoromeiholonă	2,22	2,21
0,57	0,09		7,30	Flmmwnicil	-0,78	-2,29
3.06	2,65	9,62	7,20	Fluoxetină	4,35	1,57
-1,28	-4,81	4,03	7,94	Fluoxymcsiemne	2,17	2,17
2.R3	1,66	13,08	8,14	Flufenazină	4,84	4,29
2,89	0,41		9,59	Flunindrcnolidă	1,95	1,95
1,91	-0,22	13,88	9,17	Flurazepam	4,7|	2.12
1,80	1,80	9,08	4,61	Flurbiprofen	4,11	1,28
3.25	3,25		1,67	Flutnmidă	4,06	4,06
4.13	4,13	10,37		Propionat de fluticazonă	3,92	3,92
7,59	7,59	10,35		Fluvjsutin	3,72	1,01
6,62	6,62	10,35		Fluvoxtimină	3,17	0,86
5,75	5,75			Folie acttl	-2,6,3	-7,52
3.38	-0,47	2,80		Fomepizok	0,78	0,78
-0,05	-236		9,60	Formaldehidă	0,35	0,35
7,59	6,82		7,68	Fumtotcrol	1,57	-0,17
5,55	5,43		6,47	Fuscarnct	-2,53	-7,64
4,52	4,52	10,34		Fosfooiyein	-2,98	-7,25
7.22	7,22	12,14	4,34	Fosinopril	5,81	2,65
1.14	1,14		9,70	Fosphcnynitn	0,47	-4,61
0,86	0,82	8,00		Iwatripian	0,84	-2,06
1.32	1,32			Acid fumaric	-0,01	-4,95
-3,54	-9,21	0,68		Furazolidonă	—0,04	-0,04
3.31	0,64	4,31		Furosemid	2,92	-0,80
3.36	3,36		4,23	Gabapentin	1,19	1,31
4.23	4,22		13,02	Galantamina	2,12	1,13
1,97	1,96	9,95		Ganciclovir	—2,07	-2,07
3.30	3,30			Gatifloxacin	1,59	-0,92
4.39	4,29	9,66		Gemcitabină	-0,68	-0,68
-0,09	-0,1W		4,24	Gemfibrozil	4,39	2 14
2.18	-3,02	7,61	7,75	*Glumpiridc*	*2'14*	*1,27*

Compus	Jurnalul P	Log Dat ph 7	PK. HA	PK. BH*	Compus	LogP
Glipizidă	2.19	0,52	5.34		Inozitol	-2.11
Acidul glutamic	-1,44	-4,92	2.17	9,76	hxlochinol	4.34
Glutamina	-1,60	-4.10	2.27	9.52	Irinotecan	3,81
Glutaraldehidă	-0,34	-0,33			Izocarboxazid	1.03
Glutetimidă	2,70	2,70	11.36		Isoctharinc	1.13
Glibunde	3,93	2.28			Isofunmc	2,79
Glicerină	-2,32	-2,32	13.52		Izoniazidă	-0,89
Glicina	-1,03	- 3,53	2.43	9,64	izoproterenol	0,25
Granisetron HCl	1,95	- 1.00	12.39	10.50	Izosorbidc	-1,75
Griseofulvin	236	2.36			Dinitrat izosorbid	0,90
Guaifenesin	0,57	0,57	13.38		Mononitrat de izosorbid	-0,51
Guanadrcl	-0,08	-3.18		12.76	izotretinoina	6,83
Gunncihidiiic	1.07	-3,58		13.43	Isoxsuprinc	2,58
Guanfacinc	1.12	1.12	11.81	3,75	Isradiptne	3,68
Guanidină	2,57	0,15		9,66	Itraconazol	3.29
Halcinonidc	3.32	3.32	13.25		Konumicina	-2,60
Propionat de Haloklûsol	3,92	3,92	12.61		Ketamina	2.15
Hulofantrinc	8,86	6.50	13.56	9.43	Ketoconazol	2,88
Haloperidol	4.06	2,80	13.90	8.25	Ketoprofen	2,81
Halotan	2.30	2.30			Ketorolac	2.08
Hcxaehtonophcne	7.20	7.20	6,58		Ketotifen	4,99
histamina	-0,84	-3,68		10 15	Labcialol	2,87
Homatropina	1,57	-1,17	12.10	9,98	Lactuloza	-2,41
Hidroclorotiazidă	-0,07	-0,08	8,95		Lumivudinc	-1,02
Hidrocortizon	1.43	1.43	12.48		Lamotrigină	-0,19
Acetat de hidrocortizon	1,98	1,98	12.42		Lanoxină	1.14
Hidrocortizon	4.12	4.12			Lansoprazol	2.39
buteprute butirat de hidrocortizon	2,81	2.8(1	12.95		lxtanoprost Leflunomidă	3,65 1,95
Hidrocortizon cipionat	4,53	4,53	12.33		Lctrozol	1,52
Valerat de hidrocortizon	3.34	3.34	12.95		lxucovorin	-8.12
Hidroflumetiazida	0,54	0,54	8,63		Levai buterol	0.02
Hidromorfonă	-1,23	-0,21	9,61	8.36	Lcvamisolc	0.54
Hidrochinonă	0,64	0,64	10.33		LcvarteronoJ	-0.88
Hidroxvamfetamina	1.07	-1,84	9,82	10.71	Levetiracetam	-0.67
Hidroxiclorochina	3,54	1.08		8,87	lxvobctuxolol	2.69
Hidroxipnigestcrona caproate	5,74	5,74			Lcvobunolol	2,86
					tavobupivacaina	3,64
Hidroxiuree	-1,80	-1,80	10.56		Lcvoeubastinc	4,86
Hidroxizina	2.31	2.21		6.34	lxvodopa	-0,23
Sulfat de hiosciamină	1,53	-1,21		9,98	Levofloxacină	1.49
ibuprofen	3,72	1.15	4.41		lxvomcthudil acetat	5.45
Fumarat de ibutilidă	4.17	1.47	9,57	9.47	Levonorgestrel	3,92
Idarubicină	2.16	0,43	7,79	8,64	lxvorfanol	3,63
Ifosfamidă	0,63	0,63		4.03	Levotiroxină iTii l.-tiroxina)	5,96
Imatinib	1,86	1.18	13.28	7,53	Lidocaina	2.36
Imipcnem	-2,78	-5,28	4,47	10.37		0,86
Imipramină	4,46	2.07		9.49	Lincomicină Lindan	3,94
Imiquimod	2,61	0,57		9.04		
Indapamidă	2.1(1	2.09	9.35		Linezolid	-0.92
Indinavir	2.29	2.26		5,73	Liotironina (Te triiodotironina}	5.12
indometacina	3.11	0,30	4.17		Lisinopril	1,75

Jurnalul P	ph 7	HA	PK. Log Dat BH*	Compus	Log P
0,54	-4,46	2,07		Meihuxsulcn	1,31
2.33	—0,17	2,40	8,82	Mtoxifluronă	1,66
2.7b	2,76	10,88		Metsuximidă	2,22
4,95	3,87	13,89	8,05	Meticlotiazidă	1,76
5,65	5,64	13,89		Metildopa	0,13
-0,95	-3,79	3,24	6,84	Mcthylergonovină	1,10
6.23	6,23		3,80	Metilfenidat	2,55
2.4«	2,48	10,78	0,03	Metilprednisolon	2,18
3,50	0 39	4 24	3,10	Metilprednisolon	2,73
3,69	3,69			""	
4.07		IUU		Mcthyltestostcrone	4.02
2,99	,ci		6 ,g	Mclipninolol	2,67
-1,04	-432	2.4«	106-4	Mcludopniniide	2.35
-0,80	-2,3«	10,16	8,58	Mdutone	3,16
2,93	2^			Metoprolol	1,79
-4,67	-4,67	ni . 13,14		Metronidazol	-0,02
4,51	1 52		10,63	Melyroslne	0,73
2.43	2,42	10,29	5,02	Mexilelinc	2,16
3.06	-002		11 35	Miconazol	6,42
1,66	I 33		? 06	Midazolam	3,67
5.02	4,83			Midodrina	-0,32
5,90	, ^	^g		Mifepristone	4,91
4.11	4 ! !			Miglitol	-1,40
				Milrinona	0,41
2,87	2,87			Minociclină	-0,27
5.33	2,09	3,69		Minoxidil	0,69
2,87	0,05	13,13	10,13	Mirtazapină	2,52
3,82	382			Misoprostol	2,91
2,71	0,22	4,50	3,05	Mitomicina	0,44
2.40	-Ulei	2,12	9,54	Miwunc	5,39
2,81	1,23		8-55	Mitoxuntronc	2,62
2.29	-0,62		10,38	Modafinil	1,40
I.H5	1,81	7,97		Moexipril	4,47
2.04	0,93		8,09	Molindone	1,96
0,70	0,70	13,09		Mometnsonc furoat	4,73
0,39	0,37	8,46	2,40	Mondbenzone	2,96
-3.13	-5,63	4,47	8,00	Acid monoliroactic -0,05	
0,46	-2,19	1,90	543	Mondctunoin	2,12
3,98	145		gfift	Montclukast	7,85
0,13	-2,02	9,12	9,33	Moriclzine	2,67
0,07	-1,40	9,75	8,47	Morfina	1,27
2.42	2,42	12,24		Moxifluxicină	1,97
-2,31	-541		13,10	Mupirocin	3,44
4.20	2,18		9,05	Mieofenolut mofetil	4,10
1,94	-0,97		1038	Nubumetonă	2,82
0,13	0,13	0,33		Nadolol	1,29
2.17	2,16		5,28	Nufcillln	3,52
-0,02	-0,02	11,64	1,10	Naflifine	5,67
037	-2,13	2,23	9,26	Nalbufină	1,96
0,55	0,54	13 00		Acid nalidixic	0,18
2.41	2,36	7,92		Nalmefen	2,82
-0,28		3,54	5,09	Naloxonă	1,92

Compus	LogP	Log D la ph 7	PK. HA	PK. BH'	Compus	LogP	Log D la - ph 7
Naltrexona	1,97	1.42	9.39	7.40	Pnntoprazule sodic	1.32	1.16
Decanoat de	8.14	8.14			Papaverină	3.42	3.33
nafazolina	3,53	0,65		10.27	Paraldehidă	0,31	0,31
Naproxen	3.00	0,41	4.40		Paricalcitol	5,83	5,83
Naratripmn	1,81	-0,71	11.52	9,66	Paromomicină	-3,31	
Natamicină	0,93	-1,59	3,72	8.13	paroxetină	3,89	1.00
Naleglinidc	4,57	126	3,61		Pcmirolabt	-0,02	-3.12
Nedocromil	2,63	-2,37	2.00		Pemolina	0,52	0,52
Ncfsuodone	3,50	3.19		6,75	Penbutolol	4.17	2.05
Nelfinavir	6.55	5,91	9,58	7,53	Penciclovir	-2.03	-2.03
Nevirapină	-0,31	-0,31	10.93	4,74	Penicilamina	0,93	-1,60
niacina	0,82	-2,58	2.17	4,82	Penicilina G	1,67	-2,25
Niacinamidă	-0,11	-0,11		3,54	Penicilina V	1,88	-2.04
Nicardipină	5.22	4,86		7.11	Pentamidină	2.47	-0,65
Nicotină	0,72	-022		8.00	Pentazocină	5.00	3.08
Nifedipină	3.05	3.05		3,93	pentobarbital	2.10	2.04
Nilutnmidă	3.15	3.08	7,73		PcntMiQtin	-2,82	-3,15
Nimodipină	3,94	3,94		4.01	Pentoxifilina	0,37	0,37
Nisoldipină	4,46	4,46		3,91	Pergotide	3,97	1.44
Nitazoxanida	0,83	0,83	10.16		Perindopril	3.36	0,27
Nitrofurantoina	-0,55	-0,63	7,69	1.20	Permetrin	6,74	6,74
Nitrofurazonă	0,09	0,09	11.15	3,87	Perfenazina	4.49	3,94
Nitroglicerina	2.22	2.22			Phcnnzopiridina	2,55	2,55
Protoxid de azot	-1,28	-1,28			Fendimetrazină	1,62	1.31
Nizatidină	1.23	0,75		7.31	Fenelzină	1.14	-0,22
Norelgestromin	4.40	4.40	12.47		Fenindamină	4.41	3.21
Acetat de noretindronă	3,99	3,99	2,75	8,76	Fenobarbital	1,71	1,62
Norfloxacină	1.47	-1,03			Fenox ybenzuminc	5.18	5.04
Nortriptilina	5,65	2:86		10.08	Fentermină	2.16	-0,56
OftoMMàn	1A9	-1,35	2.27	6,81	Fentoltunina	3,60	0,70
Olanzapină	3.30	3.20		6.37	Acid fenilacetic	15)	-VW
Olmesartan medoxomit	4,87	2.26	4.23	4.24	Fenilefrină	-0,30	-2,20
Olopatadină	4,37	1,86	4.29	9.19	Fenitoină	2,52	2,52
Olwlazlne	3,94	-1.06	2,70		Fizostigmină	1.16	-0,29
Omeprazol	ISO	1,80	9.08	4,61	Fitonadionă	12.25	12.25
Ondansetron	2.49	1,84		7,54	Pilocarpină	-0,10	-0,54
Orlistat	8,95	8,94			Pimecrolimus	5.21	5.21
Orfenadrina	4.12	2.41		8,72	Pimozidă	6.08	3,74
Osellamivir	1,50	-0,30		8,81	Pindolol	1,97	-0,19
Oxacilina	2.05	-1,87	2,61		Pioglitazonă	3.16	2.40
Oxandrolonă	333	3.33			Piperacilină	1,88	-2.(M
Oxaprozin	4.19	1.40	4.19	0,36	Pirbuterol	-1,63	-3.17
Oxazepam	2.31	2.31	10.94	1,68	Piroxicam	1,71	-0,78
Oxcarbazepină	1.25	1.25	13.73		Plicamicină	1.39	
Oxiconazol	5,89	5,82		6.19	Podofilox	1.29	1.29
Oxibatinin	5.19	3,93	11.94	8.24	Politiazidă	1,55	1,54
Oxicodonă	1,84	1.19	13.45	7,53	Pramipexol	1,62	-0,77
Oximetazolina	4.17	1.20	11.96	10.53	Pramoxină	3,51	195
Oximetolină	4.22	1,72	4,50		Pravusuuin	1.44	-1,24
Oximorfonă	1.07	0,46	9.40	7.48	Praziquantel	2.44	2.44
Oxitetraciclină	-1,22	-4,83	430	9.26	Prazosin	-1,14	-1,25
Acidul pamldronic	-3,40	-7,80	0,18	8,93	Prednicarbat	3,82	3,82

Log D la ph 7	PK. ---------- Log Dat HA	BH*	Compus	Log P	ph 7
1,69	1247		Ritonavir	5,08	5,08
2.24	12,41		Rivastigminä	2,14	0,52
4.00	12,32		Rizatriptan	0,76	—1,64
Ü.75		7,95	Rofecoxib	1,63	1,63
-Ü.25		10,38	Ropinirok	3,19	0,81
-0,84	*2-26		Ropivacuinc	3.11	1.92
0,06	3-69		Rosiglitazonä	2,56	1,71
-1,43		9,86	Acid salicilic	2,06	-1,68
0,72		9,24	Salntclcml	3,16	0,97
0,11		146	Scopolaminä	1,34	0,29
3,69		7,82	Secobarbital	2,33	2,27
1,55		I0.4S	Selegilina	2.92	2.28
4.În			Sertralinä	4,77	2,39
-0,59		H-30	Scvolluninc	2,48	2,48
2,73		8,98	Sibutraminä	5,43	2,88
2.39	*3 82	9,31	Sildenafil	2,28	1,47
1.40		9,20	Simvastatina	4,41	4,41
4.16	1100		Sirolimus	3,58	3,58
3.29		9,19	Sorbitol	-4,67	-4,67
0,99	13 84	9,14	Sotalol	0,32	-1,82
1.24	7,63	0,54	Sparfloxacin	2,87	0,36
2.08		10,61	Spectinomicina	1,17	-1,00
-1,25	13,96	9,38	Spironolactonä	3,12	3,12
-1,67		10,97	Stanozofol	5,53	5,53
-0,37		13-91	Stavudinä	-0,91	-0,91
-2.12	8,37	5,06	Streptozocin	-1,55	-1,55
2,67		6,77	Acid succinic	-0,59	-4,75
-2,35	4-70		Sufentanil	3,42	2,16
3,87		0-85	Sulconazok	b.03	5,90
1,82		5-34	Sulfacetamidä	-0,90	-2,14
1.30	3,29	5,38	Sulfadiazina	-0,12	-Ü.74
1.35	13 05	9,13	Sulfadoxinc	0,34	-0,5 6
1.35	13,05	9,13	Sulfasalazinä	3,18	-0,63
1.44	8,50	4,42	Sulfinpirazonä	2,32	-1,01
5.12	8,98	8,67	Sulfisoxazok	1,01	- 1,12
0,85	3-72	5,51	Sulindac	3,56	0,80
-0,13		8-40	Sumatriptan	0,67	-1,73
1,87		6-55	Suprofcn	2,42	-0,49
2.10	4,19	5,78	Tacrinä	3,32	0,69
3,93		7-25	Tacrolimus	3,96	3,96
6,84					
-2,63			Tamoxifen	7,88	6,20
-4,68	12,95	1,00	Tamsulosin	2,24	051
	4-32		6,22	6,21	
			Tazobactam	-1,68	-5,68
-1,75	9-92	6,57	Tcgascnxl	2,19	-0,17
			Tclnii.sort	7,80	4,79
2,75		6-38	Temazepam	3.10	3.10
0,03		11-17	Temozolomidä	-1,32	
4.21			TenipoMdc	3.10	3.10
-8,56	0,32	5,09	TenotbvirdKoproxil	1,97	1,97
1,88		7,91	Terazosin	-Ü,	96 -1,08
-Ü.48	9,13		Terbinafinä	6,49	6,15

Compus	Jurnalul P	Log Dat ph 7	PK. HA	PK. Btr	Compus	LogP
Terbulahnc	0,48	1,67	9.12	9.33	— Triamcinolonă hcxacUonidc	5.08
Tcrconazolc	3.08	3.36		7.46		
Tcmolachinc	2,72	2,72			Triamteren	1.30
Testosteron	3.47	3.47			Triazolam	2,67
Cipionat de testosteron	6,93	6,93			Trichlonnclhiazidc	0,57
Tcslosicrow enantat	7.03	7.03			Acid tricloracetic	1,67
Tetracaina	3.49	2.23		8.24	Trielosan	5,82
Tetrahviini/jilinc	3.31	0,38		10.42	Trifluoperazina	5.11
'l*heophyllinc	0,05	0.(4	8.M>	1.05	Trifluridinc	0,01
Tiabendazol	2,87	2,86	9.38	3,58	Trihexifenidil	5.06
Thictbylpcnizinc	5.05	3,98		7,82	Trimetadionc	031
Thioguaninc	-0,26	-0,4 (1	7.44	3.09	Trimclhobenzamidc	2,91
Tiopental	3.00	2,93	7,76		Tritncdioprini	0,79
Tioridazina	6.13	3,60		9.(>6	Trimetiexalc	1.23
Thiotepa	0,52				Trimipramină	4,81
Tiotixen	3,89	2,96		7,74	Trioxsalcn	3,80
Treonina	- 1,23	-3,73	2.19	9,64	Triprolidme	4.44
Tugiibme	5,65	3.15	3,88	9.44	Troleandomyein	3.36
Ttcarcilină	0,69	■4.31	2,62		Tropicumidc	1.16
Iklopidinc	3,53	3.21		7.05	Tnwulloxaein	1,57
Tiludronic avid	-0 51	6.30	0,45		Acid undecilcnic	3,99
Timolol	-4.30	-1,99	13.38	8,86	UnoproMone ester izopmpilic	4,63
Tiuconuzol	5,79	5,61		6,71	Uree	-2.11
Tiopronin	-0,33	-3,64	3,62		Ursodiul	4.(>6
Tirofiban	4.14	1,64	3.37	11.23	Valuciclovir	0,40
Tizanidinc	0,65	■1,47		9.18	Vüldccoxib	1.44
Tobramicină	-3,44	-10.01	13.07	9.52	Valeancielovir	0,36
Tocainida	0,76	-0,37		8.10	Acidul valpmic	2,72
a-tocoferol	11.86	11.86	11.40		Vulrabicina	5.25
Tolazamidă	1,71	0,47			Vcnlalaxinc H(1	2,91
Tolbutamidă	2.34	0,80			Verapamil	4,91
lolcapone	4.15	1,98	4,78		Vidarahine	-1,46
Tolmelin	1,55	-0,98	4,46		Vinblastină	4.22
TulnaOatc	5.48	5.48			Vincristine	2,84
Tüllcn>dinc	5,77	2,80	10.00	10.78	Vinorelbine	5.42
Topotecun	0,79	0,55	7.20	2.28	Volxactim	43X
Toremitenc	7,96	6.32		8,63	Vorieotia/olc	0,72
Torsentide	3.17	0,53	3.08	4,80	Warfarină	3.47
tramadol	2,51	0,40		9.16	Xilomctazolinc	4,91
Trandolapril	4,53	1.41	3,72	5.51	Yohimbină	1,91
Acid tranexantic	0,32	-2J9	4,77	10.39	Zafirlukust	6.15
Tranilcipromină	1.21	-0,56		8,78	Zakilabine	•1,51
TnivopmM	4.06	4.06	13.50		Zaleplon	1.00
Trazodonă	1,66	1,52		6,59	Zanamivir	- 3,75
TrcproMinil	4.09	0,47	3.19		Zilcuton	3,74
Tretinoină	6,83	4,62	4,79		ziprasidonă	4.02
Tri acetină	-0.24	•0.24			Acidul zolcdnmic	-■*28
Innmcinolune	1.03	1.03	11.58		Zolmitnptan	1,64
Triamcinolonă acetonida	2 60	2,60	12.69		Zolpidem	2,61
Triamcinolonă diactat	1,82	I.K2	11.21		Zonisumidc	•0,10

INDEX

Notă: Numerele paginilor urmate de T' indică cifre; cele urmate de *1'' indică tabelele. Medicamentele sunt enumerate sub generic nume.

Un Abbokitasc. *Vezi* Urokinase Abciximab. IW. 634. 8601
Abelcet. Ar Amphotericin B Ab initio methods, 938
Aborlitacienis. 795 CihunoL absolut 220 Acarboză. 672
Accutane. .Vezi Isotretinoin ACE. 5<r Enzvme de conversie a angiotensinei
Acebutolol. 544 -545. 5451 '
Dezvoltarea inhibitorilor ECA a. 940 de forme de prodrog ot. (»46-648. 647f. (»47t
Vaccinuri acelulare. 207-208
Acetaminofen. 7611. 762. 822 metabolismul acidului arahidonic şi. 822 mecanismul de acţiune al, 822 metabolismul. 96-98. 112. 115. 120
Acetanilid. 760. 76H. 762
Acctazolamidă. 603. 604 f. 605. 619 Acetobexamidă. 668. (»69-670
metaboliti activi ot. I35t metabolismul. 82. 103« 105
Acetofenona, metabolismul. 103 /»•Acetoxiacelanilid, 76Il. 762 Săruri de aceloxietil oniu. 5571 Aeetoxifenilmcreury. 230 Metabolizarea 2-AcetilaniinoHuotenului (AAF). 96 toxicitatea de. 115-116
Acetilare, în metabolismul medicamentelor. 121-124. I23f
rachil/elhnic diferente in. 124
Polimorfismul de acetilare. 122-124
Acetilcolina IAClik 548 conformatie de. 34-35, 34f. 555-556 stimularea ganglionară de către. 586-588. 587f hidroliza de. 561 -563. 56lt. 562f. 563t receptori muscarinici şi, 550. 551, 552. 557-558. 557f. 557t transmiterea joncţiunii neuromusculare şi. neurotransmiţător 589 ns. 548. 550. 551. 552. 557-558. 557f. 557t. 586-588. 587f efect nicotinic al. 587-588. 590 farmaceutice. 558 eliberare a. 553f. 554. 683 depozitare de. 5531. 554 relatii structura-activitate pt. 557 -558 structura de. 550 sinteza de. 553-554. 553f. 554f Clorura de acetilcolina. 558
Receptorul de acetilcolină. 549-550. (»84-685
Acetilcolinesteraza (AChEh 548. 553-554. 553f. 554f. 560-561. 56h acţiune a. 561-563. 56lt. 562f. 5631 fosforilarea. 561-561. reactivarea . . 569
Inhibitori de acetilcolinesterază, 563-569. 5631
Acetil-CoA. 553. 554. 5541 în metabolismul medicamentelor. 122
Acetilmetadol. metaboliţi activi ai. I35l /V-
Acctilprocainainidă. metabolismul de. 124 Acid acetilsalicilic. .Vezi Aspirina Acromicină. *Vezi* Tetraciclină
Acid(i). 9-17
BH (ionizat). 15-16. I6l conjugat. 9 definiţie ot. 9 exemple de. KM
HA (sindicat). 15-16. I6i formol ionic. 15-16. 151. I6t pH de. calculul de. 13 pK $_u$ de. 13-14. 141 puterea de. 11-14
Echilibrul acido-bazic. 3
Reacţii acido-bazice. 11-13. I2l direcţia de. 13
Acid-bază conjugată. 9-11
Aeiphcx. *Vezi* Rabcpmzolc sodiu Acitretin. 874
timpul de înjumătăţire ot. 6
Acivicin. 420
Aclacinomicină A. 416
Aclarubicină. 416
Dipropionat de aclomelazonă. 8O8f. 812 Aclovale. *Vezi* dipropionat de aclomelazonă Imunitate dobândită. 200. 2<Kh
Sindromul imunodeficienţei dobândite. *Vezi* Virusul imunodeficienţei umane
Acrivastina. 714-715
Acrodyniii. 891
ACTH. *Vezi* Hormon adrenocorticotrop (ACTH)
ACTH-80. *Consultaţi* Injecţia cu corticotropină în depozit
Acthar. *Vezi* Corticotropină injectare ACTH injectare. 842. 842l
Acthrel. Ser Corticorelin
ActidiL Av Triprolidinc clorhidrat Actimmune. *Vezi* Interferon gamma-lb Actinomicina C>. 414. 415. 421-422
Actinomicina C». 415 Actinomicina D. 414. 415
Actinomicine, 300i. 414-415. 421-422
Potenţial de acţiune. 680-681. 683
Activa. *Vezi* Alteplasc
Abordare analogă activă. 944
Activella. Ser Terapia de substitutie hormonala Aclive-siie-directed ireversibile inhibition. 29 Secreţie tubulară activă. 601 -602. 602f
Ados, .Ser Pioglitazone
Acurelic. Sec Quinapril clorhidrat Proteine de fază acută. 201. 201t
Aciclovir. 377
/Xcylascs. 306
Acilureidoperiicile. 308
Adulai. *Vezi* Nifedipină
Adapaleiie. 874
Adapin. *Sec* Clorhidrat de doxepină Imunitate adaptivă. 200. 2001 Adaplogen. 913 Răspunderea dependenţei. 732 Boala Addison. 810 Adenohipofiză. 841 Adenozina, ca agent de stimulare a somnului. 488 Adenozin arabinozid. 376. 405. 408 Inhibitori de adenozin deaminazei. 408 Adenozin monofosfat (AMP), 551,553 în relaxarea muşchilor netezi. 623-624. 624f 5-adenosilmelhionina (SAM), în metilare.
125 . I26f
Adenilat ciclază. 553 Definiţia proprietăţilor ADMET. 54. 60 screening de mare debit pentru. 54 Lipinski Regula din Cinci pentru. 40. 54 prezicerea de. 944-945 de medicamente recombinate. 175 virtual (în siheo) screening for. 55. 919 Hormonii corticalei suprarenale. 803-815. *Vezi, de asemenea,* Glucocorticoid(i); Mineralocorticoid(i)
Adrenalina. 678. Sec *şi* epinefrină Agenţi adrenergici. 524-546 cu acţiune centrală. 652-653 definiţie ot. 524 simpatic*. 524 syitipalhoinimetice. 524
Adtenergie-bhxking agenti. 524. 651-652
Neurotransmiţători adrenergici. 524-547 biosinteza. 524-525. 524f proprietăţi ale. 524 receptori pentru. 527-528 structura ol. 524 ca simpatomimetic*. 532 captarea şi metabolismul. 525-527. 5261 Antagonişti ai receptorilor adrenergici. 539-546 a. 539-540 £ 541-546
Receptorii adrenergici a. 527-528 £528 eterogenitatea de. 169-170, 171)1 Stimulanti adrenergici. 524 Inhibitori ai sistemului adrenergic. 649-650 Hormon adrenocorticotrop (ACTH). 805. 841 activităţi biologice ale. 841 hidrocortizon şi. 806 produse. 842-844. 842t relatii structura-activitate pentru, 841 Adrianiycin. *Vezi* Doxorubicină Adriamicinol. 416 Advil. Ar Ibuprofen AeroBid. Ar Funisolide Aerosporin. *Vezi* Cromatografia de afinitate cu sulfat de polimixină, în izolarea receptorului.
28 '
Aflatoxina B,. hcpatocareinogcnicitatea, 76-77

Boala somnului *africană* . 260 *Afrin. Ser* Oximetazolină
Afnnol. *Sec* i.-(+ l-Pseudrephcdrine Altaic. *Vezi* Tulnullule
Vârstă. metabolismul medicamentelor şi. 126-128
Agcncrasc *Sec* Aniprcnavir Aglutinare, în răspunsul imun. 205 Agregare, proteină. 175
Agliconi. 417
Agonism. invers. 485
SIDA. *Vezi* Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane
Clorhidrat de Akineton. *Vezi* Bipcriden clorhidrat
Alamasl. *Vezi* Pcmirolasl soluţie oftalmică de potasiu
Albamicină. *Sec* Novobiocin sodiu Albendazol. 266
Albumină(e). 8331
legarea medicamentului de. 6 albuminoizi. 8331
Albuterol. 536 Alcool. 219-220 deshidratat. 220 intoleranţă la. legate de cefalosporine. 325 mecanismul de acţiune al. 684
Alcool dehidrogenaze. 101
Promoie al alcoolului. pentru prodroguri. 144-149. I45f-I49f
Alcoolii
ca agenţi antiinfecţioşi. 219-220 derivaţi carbamat de. 495-496 glucuronidare a. 112 oxidare a. 99-101
noi sedative-hipnotice, 495-4% Aldactazide. *Vezi* Spimnohidonc-hidroclorotiazidă
Aldactone. *Vezi* Spironolactonă
Aldehide carbonili, metabolismul. 103-107 Aldehide
ca antiinfecţioşi. 220-221
metabolismul de. 99-101
noi sedative-hipnotice. 220-221 Aldesleukin. 182-183. 441-442. 859t. 862 Aldo-ceto reductaze. 103 Aldomei. *Vezi* Mclhyldopa Aldomcl ester. *Vezi* clorhidrat de ester de metildopatc Aldomei. *Vezi* Melhildopat Aldofosfamidă, metabolismul. 95-96 Aldosteron. *Vezi ulna* Mineraloconicoid(i)
analogi ai, 806-809. 8061 activităţi biologice ale. 805 biosinteza de. 769f. 770. 804-805. 804f exces de. 805 actiuni extrarenale ale. 619
activitate relativă a. 809t
structura de. 807f
Antagonişti de aldosteron. 619. 815 Alemtuzumab. 189
Allcnla. *Vezi* clorhidrat de alfentanil clorhidrat de alfentanil. 748 Alfcrnn N. *Sec* Interferon alfa-n3 Alida.se, *Vezi* Hialuronidază pentru injecţie Alitretinoin. 874
Anestezice locale alcaloide. 690
Alkcran. *Vezi* Mclphalan
Agenţi de alchilare. 394-402. *Vezi şi* Activarea agenţilor antineoplazici. 395-398, 396f-398f descoperirea şi dezvoltarea a 394 de produse medicamentoase. 399-402 mecanism de acţiune al. 398-399 metabolismul de. 395-396, 396f proprietăţi ale. 394-399 toxicitatea de. 399
Alchilare. 394-398. 396-399f biorcductivc. 397 prin adunare conjugată. 397 definiţie a. 394 prin reacţii cu radicali liberi. 397 mecanisme ale. 394-398. Ordinea de reacţie 396f-399f în. 394
Clorura de alchilbenzilclimetilamoniu. 225 Allegra. Vezi Fexofenadină Rinita alergică. 813-815 Aspirina alergică. 820-821 la cefalosporine. 325 la agenţi de contrast. 481 la anestezice locale. 689-690 la peniciline. 308-309
Allium sativum (usturoi), 910-911
Alopurinol. 405, 414
Legea totul sau nimic. 680
Alilumini antifungici. 238-239
Clorura de alil, toxicitatea. 118-119
Alilizopropilucetamidă. metabolismul de. 77 Alomidă. Vezi Lodoxamidă trometamină Antagonizează receptorii alfa-adrcnergici. 539-540
Alphacetilmetadol, 738, 739t Alphagan, *vezi* emisia de particule alfa Brimonidinc. 456 Alphaprodinc. 736L 737. 747-748 Alphaxulunc. 488
Alprazolam. 492
Alprosiadil, 827
Alrex. Vezi Loteprednol elabonute
Alia«. Vezi Ramipril
Alieplasc. 184. 1841. 840, 859t
Altretamina. 429, 432
Alupent. *Vezi* Metaproterenol
Aiurate. *Sec* Amobarbital de sodiu
Macrofage alveolare, 198, metoda I99t AM 1. 938
amantadină. 372-373
metabolismul de. 92, 93. 126
Amaranth, meiabolism of, 107 Ainaryl. *Vezi* Glimepiridă
Clorura de ambenoniu. 565 Arabian. *Vezi* Zolpidem
AmBisome. Vezi Amfotericina B Ambodryl Clorhidrat. Vedea Clorhidrat de bromodifenhidramină
Amcill. Vezi Ampicilină Amcinonidc. 808f. 812 AMD-3100. 387 Amebiaza. 259-260 Ametocoină. 690-693. 69lt
Amcthoptcrin. *Vezi* Metotrexat AMF2S. Vezi Ferumoxides
AMI-227. Vezi Ferumoxtran Amidat. Vezi Etomidatc Amides
hidroliza de. 109-110 metabolism de, 94-98
Amidopirină, 762t. 763
Amifostina. 445. 446
Amigesic. Vezi Salsalate
Amikacin. 339-340 inactivare a. 336
Amikin. Vezi Amikacin
de amilorid , 617-618. 620
Amiloridc-hidroclorotiazidă. 620 de amine
metilare a. 125
forme promedicamente ale. 149. 150f
Aminoacizi, separarea şi identificarea. 834
de aminoacizi , 162 de baze de date de. 39-40
Soluţii de aminoacizi. 830-831 Esteri aminoalcoolici. 579-582, 582-583 Eteri de aminoalcool. 582-583 Aminoalcooli. 583-584
Eteri aminoalchilici. 702-704 Aminoamide. 584-585 ucid p-aminobenzoic (PABA). 901 meiabolism de. 122. 123f în preparate salicilate. 755 acid y-aminobutiric, 485, 489
receptor pentru. Vezi *şi* receptorii GABAA*
AMINOGLUTETIMIDĂ. 784. 784f. 785 Aminoglicozide. 334-341
chimia de. 335
mecanism de actiune al. 300t, 302. 335
rezistenta microbiana la. 335-336 rapoarte putcncy/loxieily pt. 337 efecte secundare ale, 335, 337-338 spectrul de activitate al. 335 relatii structura-activitate ale. 336-337 structura de. 335 de tipuri de. 337-341. 341
ß-Aminnkelones, 501-502 p-Aminofenol. 761t, 762
Aminofenoli. 760-762, 7611 Aminopirină. 762t. 763
Aminosalicilat de sodiu, 256-257 acid p-aminosalicilic (PAS). 254. 256 metabolismul de. 122. 123f
Amiodarona. 641
Amitriptilina. 517
metaboliţi activi ai. 134. I35t metabolism al. 77f
Amlodipină, 631
Mercur amoniat. 228
Amobarbital. 494, 494t
metabolismul, 81
Amobarbital de sodiu. 494. 494t
Amodiaquină. 287f. 288
Amoxapină. 518
Amoxicilină. 3091. 313, *Vezi si* Pcnicillinlsi Amoxicillin-clavulunac. 316 Amoxtl. *Vezi* Amoxicilină
AMP (adenozin monofosfat). 551. 553 Amfetamina. 512. 513
metabolismul de. 70. 91. 92. 106-107 diferenţe de specii în. 128
Amphicol. Ser Chloramphenicol Amphocii. *Sec* Amfotericină B Amfocit. *Vezi* Amfotericina B Amfotericina B, 236-237. 3001
Substanţe amfotere, 11
Ampicilină, 309L 312. *Sec, de asemenea,* Pcnicllllnls)
alergie la. 309
activitate extinsă de. 307
formă de promedicament de. 143-144. 144f
spectrul de activitate al. 307. 323 Ampicilină-sulhactam. 316
Amprenavir, 385-387
dezvoltarea. 942. 943f
Amrinone. 656-657
Amsacrinc. 429
Nitritul de amil. 625t. 626
Amylocainc. 678
Amytal. *Sec* Amobarbital
Steroizi anabolizanţi androgeni. *Vezi* Androgen(i) Anabolin. *Sec* Nandrolon decanoat
Anadamidă. ca agent de stimulare a somnului. 488
Anadrol. *Vezi* Oximetolona
Anafrunil. *Sec* Clomipramină clorhidrat Analeptice. 510-511
Adjuvanţi analgezici. 731. 732
Analgezice. 731-763
ami-inflamator. 753-763. *Sec, de asemenea,* analgezice antiinflamatorii

clase de. 731.732 gudron de cărbune. 760. 7611 definiţie a. 731 răspunderea dependenţei de. 732 descoperirea şi dezvoltarea. 731.
732-741
istoricul pthpecliv pe. 731
morfina şi compuşii înrudiţi. 731-753. *Vezi şi* Morfină şi compuşi înrudiţi
interacţiunile receptorului cu, 741-744. 742f.
743f
relatii structura-activitate pt. 741-744. 742f, 743f *
subutilizare a. 731-732
urinar, 253-254
Analgesiofori. 742-743
Inhibitori analogi. 384 Răspuns anamnestic, 205. 2O5f
Ananasc. *Vezi* Bromelaine Anafilaxia. *Vezi* alergie Anaprox. *Vezi* naproxen anastmzol. 437-438. 784-785. 784f
ca antineoplazic. 435
Ancef. *Sec* Cefazolin
Ancilabine. 407-408
Ancobon. *Vezi* Flucitozină
Androgen(i). 797-803
ca antincoplasici. 434
performanţa atletică şi. 800 activitate biologică de. 797. 798t biosinteza. 769f, 770. 774f, 775. 797.
797f
endogene. 797
hepatotoxicitatea de. 798 metabolismul de. 797, 798t
produse. 800-801 analogi semisintetici. 798-799. 799f
efecte secundare ale. 799-800 clase structurale de. 798, 799f relatii structura-activitate pt. 798-799.
798t
utilizări terapeutice ale. 799-8(8)
efecte virilizante ale, 799-800
Receptori de androgeni, 773
Androstenedionă
biosinteza de. 769f. 770
conversia lo estronei. 783. 783f Anectină, *Vezi* Anemia
clorură de succinilcolină
hipocrom. 893
pernicios. 895
Anestezie
cataleptic (disociativ), 488
epidurala. 687
bloc de câmp. 687
general. 485-488
inhalator, 486-487
intravenos. 487-488
infiltrare. 687
intravenos
gener.il. 487-488
regional. 687
local. 676-694. *Vezi şi* Anestezice locale
în rahianestezie. 687
de actualitate. 687
Anestltezina. *Vezi* Benzocaina
Angina pectorală. 622
Inhibitori de angiogeneză, 447 Angiografie. 478-479. 479f
Amida de angiotensină. 856 Enzima de conversie a angiotensinei. 856 în reglarea tensiunii arteriale. 644-645. 644f.
645f
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
dezvoltarea. 940 de forme prodnig de. 646-648. 647f. 647i Blocante angiotensinei II. 648-649 Angiotensine. 856
Anhidron. *Vezi* Cyclothiaz.ide 5.6*Anhidrotelraciclinc. 343. 343f, 344 Anileridină. 736t. 737. 748 Anilina. 27Dacă. 760. 7611 metabolismul de. 9.3, 122. 123f Derivaţi de anilină, ca anestezice locale.
690-693. 692f. 692t Aniline, hidroxilate. 760-762
Anisidinc. 7611. 762 Anisindione. 668 Anizoactinomicine. 415 Radiaţii de anihilare. 456 Anodine. 752 Tantari *Anopheles* . 282-283 Ansaid. *Vezi* Flurbiprofen Ansamicine. 257 Anspor. *Vezi* Cephadrine Anlalgics. 753 Fosfat de antazolină. 704. 706 Antergen. *Vezi* Phcnbcnzaminc
Antihelmintice. 264-267 *Nubilis al imnului* (musetel). 911
Antracicline. 415-417 Anlhraciclinone. 416 Anliadrcnergice. 524 Antiandrogeni. 801-802. 802f Agenţi amianginici. 622-634 Agenţi aniaritmici. 634-642 clasa I (depresor membranar). 636. 6361.
641 clasa il (^-blocante), 636t. 637. 641 clasa 111 (repolarizaliun prulongaiors). 636t.
637. Ml-642 clasa IV (blocante ale canalelor de calciu). 636t.
637. 642 pH-ul şi activitatea de. 6.37 tipuri de. 637-642 Antibiotice antibacteriene. 299-364. *Vezi şi* Antibiotice sintetice. 247-252
Antibiotice aminoglicozide. 334-341 antibacterian. 299-364 sintetic. 247-252 antifungic. 235-238 antineoplazic. 414-424. *Vezi şi* agenţi antineoplazici, antibiotice antitubcrculare. 257-259. 338. 339 ^■lactamă. 301-314. 301-334. *Vezi şi* Cefalosporine; Inhibitori ai penicilinei/Maetainasc. 314-318 cu spectru larg. .MX). 323 cefalosporine. 318-334
clasificarea chimică a. 301 producţie comercială de. 300 starea actuală a. 299-300 definirea, 299 descoperirea. 299 perspectiva istorică an. 299 lincumicine. 353-355 macrolidă, 349-355 mecanism de acţiune al. 300-301. 3001 rezistenţă microbiană la, 301. 305-307. 335-336 monobaciam. 334 polienă. 235-238 polipeptidă, 355-360 proprietăţi ale. 299-300 spectru de activitate al. 300 diversitatea structurală a, 301 tetracicline. 341-349
neclasificate. 360-3M utilizări ale. 300
Anticorpi. 202. 203-204. 2O3f. 204f. *Vezi si* Imunoglobulina! s) secvenţa de aminoacizi a. 204. 2041' antigene şi. 205-206, 205f regiuni determinante de complementaritate ale. 188 uman anii-moti.se. 442 de regiuni hipervariabile ot. 188 monoclonal. 187-191 ca anlincoplazice, 442 ■-44-4 himerice, 189 diagnostic. 470 pregătirea de. 187-189. 1881 în truse de testare cu radionuclizi. 190-191 terapeutic. 191 tipuri de. 189-191 policlonal. 187 producţia de. 204-205. 2O5f structura a. 203-204. 2O4f. 443, 443f tipuri de, 206
Anticolinergice. *Vezi* agenţi de blocare colinergică
Anticoagulante. 663-668 endogen, 6M-665 recombinant. 185 *anti* conformatie. 32. 33 Anticonvulsivante. 503-508 barbiturice. 504 benzodiazepine, 507-508 hidantoine. 504-505 diverse. 506-507 monoaciluree. 506 oxazolidincdioncs. 505 relatii structura-activitate pt. 503-508 succinimide. 505-506 uree. 506
Antidepresive. 510 metabolismul de. 87 inhibitori ai monoaminooxidazei, 514-516, 5151 inhibitori ai recaptării monoaminei, 516 inhibitori ai recaptării 5-HT nonscleclive. 519 inhibitori selectivi ai recaptării norepinefrinei. 519 inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei. 518-519 triciclic, 516-519
Hormon antidirclic. Vee Vasopresină Antiepileptice. Vezi
Anticonvulsivante Antistrogeni. 781-782. 78Dacă agenţi antifungici. 230-246 alilamină. 238-239 antibiotic. 235-238 azol. 240-245. 24Dacă perspectiva istorică asupra. 230 nucleozide. 235 de actualitate. 233 -235. 239
Anligen(i) celular, în producţia de vaccin. 207 histocompatibilitate majoră, 197
Reacţii antigen-anticorp. 205-2(8), 205f Celule prezentatoare de antigen. 199. I99f Factorul antihemofil. 6Mt. 665. 863 recombinant. 167-168. 184-185.665. 859t. 863
Antihistaminice. 700-715 dibenzociclohcptuncs. 711-712. 7121' dibenzocicloheplene. 711-712. 7l2f descoperirea şi dezvoltarea. 7(X). 701-702 dnig interactiuni cu. 702 cu dublă acţiune. 717-718 ethunolamină, 702-704, 7O2f etilendiamină, 704-706. 7()4f
Antihistaminice *ttuntinueti}* prima generaţie (clasice), 7(X)-7l2 index pA» pentru, 700 indicaţii pentru, 701 stabilizatori ai celulelor must, 715-717 mecanism de acţiune al, 700 metabolismul, «7 interacţiuni non-targct-recptor ale, 701 farmacocinetice-farmacokine-701, 701 707-710
phcnolhia/tnc. 710-711 piperazină (cychzinc), 706-707, 7()6f propilamină. 707-710. 7O7f a doua generaţie (nesedativ). 701-702. 712-715 relatii structura-activitate pt. 700-701
Agenţi antihipcrlipidcmie. 659-663 Inhibitori ai HMG-CoA reductazei, (>62-663
Agenţi antihipertensivi. 642-657 Promedicamente inhibitori ai ECA, 646-648, 6471, 647| inhibitori ai sistemului adrenergic. 649-650 antagonişti ai angiotensinei, 648-649 medicamente adrenergice cu acţiune centrală. 652-653 epuizarea neurotransmiţătorilor, 650-651 agenţi intropici pozitivi, 655-657 deschizători de canale de potasiu. 654-655 inhibitori ai sistemului renină-angiotensină. 645-646 antagonişti adrenergici selectivi, 651-652 vasodilatatoare, 653-654
Agenţi antiinfecţioşi, clasificarea 217-280 a. 217-218 germicid. 217-218, 2l8t perspectivă istorică asupra. 217 toxicitatea selectivă a. 217
Analgezice antiinflamatoare, 753-763 psiminofenol. 760-762, 76lt anilină. 760-762, 76lt metabolismul acidului arahidonic şi, 822 derivaţi ai acidului arilacctic. 758-760 Acizi N-arilantrulinici. 754-758 mecanism de acţiune al, 818. 822 derivaţi de pirazolidindionă. 762-763. 763t derivaţi de pirazolonă, 762-763 salicilaţi, 754-757
Agenţi antilcprutici, 279-280
Antimalaricele. 282-298 4-aininochinolonci. 287-288, 287f, 295t K-aminochinolone. 28K-289, 289f, 295t alcaloizi chinona, 286-287, 286f, 295i dezvoltarea, 283 dozaj <if. 295i-2%t combinaţie fixă, 289-292. 2891-292f. 2961 formulări ale. 285-298 în deficitul de glucosc-6-fosfatază dehidrogenază. 283 indicatii pentru. 295t-296t mecanism de acţiune al, 284 - 285 nou. 294-298. 296t policiclic. 293-294. 2931. 2961 lor profilaxie. 295t-296t toxicitate selectivă a. 285 pentru tratamentul 295t-296t
Agenţi antimaniaci. 503
Antimetaboliţi. 402-414 uclivation of, 402-411 definitie of. 402 sinteza de novo a, 402-404. 403MMI dezvoltarea, 464 produse drag, 411-414 mecanism de acţiune, 402-404
Antiminth. *Vezi* Pyrantel pamoat Agenţi antimuscarinici. *Vezi* agenţi de blocare colinergică
Agenţi antineoplazici, 390-449 agenţi de alchilare, 394-402. *Vezi şi* Agenţi alchilanţi inhibitori ai angiogenezei, 447 antibiotice. 414-424 actinomicine, 414-415 antracidine. 415-417 descoperirea şi dezvoltarea, 414, 415 mecanismul de acţiune al, 415 structura ot, 414-415 antimetabolici, 402-414. *Vezi, de asemenea,* oligomeri antisens Anlimembolhes, 447-44X acizi aureolici, 417 biotehnologie şi. 448-449
vindecarea cancerului şi. 390 candidaţi Tor, 446-449
cclbcycle specificitatea, 391, 3911 studii clinice ale, 394 în terapie combinată, 390 cytoprotcchve, 445-446
citotoxicitate ale. 390, 391 descoperirea şi dezvoltarea. 392-394 first-ordei log-kill hypothesis for, 391 hormoni, 433-438 iinniunolhcrapeutic. 440-442 indice de etichetare Tor, 391 mecanism de acţiune al, 390 anticorpi monoclonali, 442-444 prezentare generală a, 390 produse vegetale, 424-428, 915 complexe de platină, 428 pradrug, 156-159 radioterapie. 444 -445 inhibitori ai receptorilor tirozin kinazei, 438-440 direcţii de cercetare pentru, 446-449 rezistenţă la. 392 screening-ul, 392-394, 393f inhibitori de transducţie a semnalului ca, 438-440 eliberare specifică locului, 158-159 inhibitori de telomerază, 44K, toxicitatea 4481' a, proprietăţile celulei tumorale 392 şi. 390-394 Anticorpi antinucleari, polimorfism de acetilare şi, 124 Agenţi amipediculari, 268 Agenţi
Anliplatclet, 632-634 Agenţi antiprotozoali, 259-264
Antipsihotice, 496 -503 ^•aminocetone, 501-503, agenţi atipici, 501-503, 503, 503, 503 498 benzamide. 502-503
Ihiorobulyroplienonc, 500-501 mecanism de acţiune al, 497 fenolhiuzincs. 498 -500. 4991 tipic. 485. 497
Antipiretice, proprietăţi analgezice ale. 753. *Vezi şi* analgezice Aitti-inflamatorii
Antipirină. 762, 763, 763t Agenţi antiscabious, 268 Agenţi antiscrctory, 573-574 Agenţi antiscizură. *Sec*
Anticonvulsivante Oligomeri antisens. 447-448 ARN antisens. 193- 194 Tehnologia antisens, 193-194
Antiseptice. 217-218. 218-223, 218t clasificare ol, 218. 2l8t eficacitatea, evaluarea. 219 utilizarea necorespunzătoare a, 219 coeficient de fenol pt. 221
Antispastice, 573-574 Antitrombina III, 665 Agenţi amitrumbotici, 632-6,34 Agenţi antitiroidieni, 673-674
Antitoxină, 207
Agenţi antituberculari, 254-259 antibiotic, 257-259, 338, 339
Antitusive. 752-753
Agenţi antiulcerosi, complexarea chimică a 726 inhibitori ai

histaminei H. 710, 718-722 prostaglandine. 726 inhibitori ai pompei de protoni, 722 -726. 723f-725t. 723t
Antiven *Sec* Meclizine clorhidrat Agenți antivirali, 375-388 inhibitori analogi, 384 binacliv alien of, 135, ţinte biochimice I35t (sau, 370-372 lianți ai receptorilor de chemokine . 387 dezvoltare a. 370 inhibitori ai ADN-polimerazei, 3734-372 inhibitori ai activității de fuziune, 375-372. 387-388 Intrare HIV. activare de, 153 - 155f în eliberare chimică 382, 372, 379-381
Anxiolitice, hipnotice și sedative, 485-496 alcooli. 495-496 barbiturice, 493-495 benzodiazepine, 488-493 itisccllliincous. 495 prezentare generală a. 485 .structură—relaţii adiv*tly pentru. 489-490
Apolipoproteine, 657
Clorhidrat de apomorfină, 747-748
Apoproteina, în citocromul P-450. 67
Apoptoză, 390-391
Apniclonidinc. 5.34
Apresoline. *Sec* Hidralazina
Aprobarbilal, 494, 494t
AquaMEPHYTON. .Vezi Phytonadione
Aquaphot *Vezi* Xipamidc
Aquasol A. *Vezi* Vitamina A, USP Aquatcnsen. .Sec Methyclotliiaztdc Aquex. Sec Clopamide Ara-C. *Vezi* Citarabină Acid arahidonic, 666, 818 metabolismul, 82IT, 822
Cascada acidului arahidonic, 818, 8I9(, 8201 Arulcn. *Sec* Clorochina
Aramină Vezi Mctaraminol
Arcitumomah, 190
Arduan. *Sec* Pipecuraim bromură Arecoline, 558
Arene, oxidare ol. 69-74, 70f, 721. 74f
Arl'onnd *See* Tnnidhapliun camsylaie Aribofluv ioosts, 891
Ariccpi. *Vezi* Donepez.il
Arimidcx. *Vedea* Anastrozol
Aromasin. .Vezi Exeincstauc
Inhibitori de aromatază, 783-785, 783f. 784f
Carcinogenitatea aminelor aromatice de. 93 metabolismul, 93
Hidrocarburi aromatice, cancerigene) ol, 7 741
Hidroxilare aromatică, 69-74, 701. 721, 74f

Aritmii. 634-636 Trioxid anionic. 428. 432 Arsobal. ***Ser*** **Melarsoprol Ariane.** ***Ser*** **Trihexifenidil clorhidrat Anemisimn. 294-297. 2941. 296t Arteriography, 478-479, 479f**
Arterioscleroza, 622 Anhriticin ***Vezi*** **Piperazine Artrography. 481 Anhntpan.** ***Ser*** **Salicilat de colină Derivaţi ai acidului arilacetic, 758-761) Acizi MAiylanlhrulinic. 754-758**
Ariloxipropanolamine. 542 Arzoxifcnc. 7811. 782 Ascanasis. 265 Acid ascorbic, 898-899 Acid ascorbic injectabil. 899
Ascoryl palmitat, 899 Asendin. ***Sec*** **Amoxapinc t - Asparaginaza. 428 -429, 431 Aspirina,** ***754-151*** **ca antitrombotic, IO). 822 cardioprotectoare cIlccls de, 109. 822 hipersensibilitate la. 820-821 mecanism de acţiune al. 822 metabolismul de. 109**
Aspro. ***Srr*** **Aspirin Astemizole, 712. 7131 Asthma, 813-815**
Atacand. ***Ser*** **Candesarlan Atenolol. 544. 545. 545f**
Ateroscleroza, 622. 657 Alhnimbin-K. ***Srr*** **Warfarin potasiu**
Ativan. ***Ser*** **Lorazepam Atorvastatin, 663 metabolism ot. 70**
Atovaqnonc. 262 Atovaquonc-proguunil. 29lf, 292, 2921'
Atntcnriuni kvylale. 591 Lactura natriuretică atrială, metabolism ol. 111 Atromid-S. ***Ser*** **Clotibratc Atropine, 574-576. 575f ca antispastic. 574 ca anestezic local, 070—G77 relaţii structură-activitate lot. 572-573. 579**
Analogi de atropină, ca anestezice locale, 676 677
Sulfat de atropină. 576-577 Atrupisol ***Srr*** **Atropine sultute**
Atmvenl. ***Vezi*** **Bromură de ipratropiu Augmentin. 5cr**
Clavulanatc-ainoxicillm Aureobasidins, 246 Aureolie acid.
Srr **Plicamicină Aurvomicină clorhidrat. .Ser**
Clorhidrat de Clilortetraeyclină Sistem nervos autonom. 548. 586, 679 Avapro. ***Sec*** **Irbcsanan Aventyl.** ***Srr*** **Nortriptiline Avermectine. 267 Avlosulfon.** ***Scr*** **Dapsonc**
Avonex. ***Ser*** **Interferon beta-la Axepin.** ***Ser*** **Cefepime**
Conformaţii axiale. 931. 932t Axid. ***Vezi*** **Nizatidine**
Axulcmma. 679 Axon. 679. 6791. 681 Dealul Axon. 679 Axon telondrie. 679. 679f Azactam. ***Srr*** **A/treonam disodic 5-Azacytidme. 408. 4(Wf Azalides. 352 Nucleozide azapirimidinc, 408, 4O9t Azaserine. 411 Maleat de Azatadinc. 711 -712**
Azatioprina. 414 metaboliţi activi ai. 1351 activitate antitumorală a. 405 metabolismul, 120
de azelastină . 717
Alcool izopropilic azeotrop, 220 Azimilidă, 642
Azitromicină. 352
AzloviHin. spectrul de activitate al. 308 Azmacort. ***Srr*** **Triamcinolon acetonid Azochlonnmd** ***Srr*** **Chloroazodin**
Azocompuşi metabolizare a. 107-108 prodnigs şi, 149-150. 1511
Coloranţi azoici, sulfonamidă. 269 Antifungice azolice. 240-245 Azolid. 7631
Legătura azo, prodnigs şi. 149-150. 1511, 269 Azosemid, 61
Dacă AZT. ***Vezi*** **Zidovudină Azueonam disodic, 334**

B

Bacampicilina. 312-313 doiible estcr form of, 147, 1481
Vaccinul Bacil Calmette-Guerin, 214 ca netineuplazic. 440. 442
Bacitnicin. 3(K)t. 356-357
Rezistenţă bacteriană, 301, 305-307, 335-336 Factori bactericide. 2<M)-2Ol, bacterioliză 20K, în răspunsul imun, 205-206 Vectori bacteriofagi, 165-166.]66f Bactrohan, imlifolul ***lui Sre*** **Mupirocin Baker. 411 BAL.** ***Ser*** **Dimercaprol**
Hukituithum cull. **260 Schema de clasificare Baltimore, pentru viruşi.**
367. 368t-370t
Bromură de Banlhme. ***Sec*** **Mcthaiithcline bromură Barbital. 494**
Barbituricele. 493
ca anticonvulsivante, 504 intuniiedtulc-durata, 494. 4941 de lunga durata. 494. 494(mecanismul de acţiune al. 493 metabolismul. 76. 77. 81. 94. 109. 493-494 shon-duration. 494t, 495 săruri de sodiu ale. 493
relatii structura-activitate pt. 493-494 structura de. 493-494
Sulfat de bariu. 473. 481
Autobuze). 9-17
conjuga. 9-11 definiţie ot, 9 exemple de. Ill lorm ionic al. 15-16, 15f, l6t pH de. calcul de, 13 pK^of. 13-14. l4| puterea de. 13-14
Fucsin de bază. 227
Basiliximab, 189
Bazofile, 198
Baycainn. ***Vezi*** **Mcfruside Buycol.** ***Vezi*** **Ccnvastatin Bayer 2502.** ***Vezi*** **Nifunimox Baypress.** ***Vezi*** **Nitrendipine**
Ba/edoxilcite, 78lf. 782 celule B. 2(8). 202-203 vaccin BCG. 214
ca antineoplazic. 440. 442
BCNU. ***Vezi*** **Canmistine**
BC Pulbere. ***Vezi*** **.Salicilamida Becaplcrmm. 179 Dipropionat de beclometazonă, 812. 814. 8141**
Beelovent. ***Ser*** **Beclomethasone diprupionate Beconase** ***Sec*** **Beclomethasone dipropionatc Bec veninuri. 835**
Belladonna, 574-575 Bemidone. 7361 Benadryl. ***Vezi*** **Difenhidramină Benanomicine. 246 Clorhidrat de benazepril. 646. 647f, 647t Bcndruflumetiazide. 605-610. 606t. 608t. 619**
Bentil. ***Srr*** **Clorhidrat de diciclomină Clorura de benzalconiu. 225 Benzanilid. 76lt Benzazocine. 740 Benzcdrex.** ***Sec*** **Propilhexedrina Benzedrină** ***Ser*** **Amfetamina Bcnzcslml. 777-778. 778f Benzcthomum ddondc. 226**
Inhibitori ai pompei proion de benzimadol. 722-726. 723f. 723l. 725f
Benzimidazoli, 741 Benznidazol. 263 Esteri de benzoat, ca anestezice locale. 677 Benzocaină. 678. 690-693. 69lt
Antagonişti ai benzodiazepinei. 489 Benzodiazepine. 488-493 absorbtie ot, 4*81 ca anticonvulsivante. 507-508 sinteza combinatorie a. 46. 46f descoperirea şi dezvoltarea. 489
receptori GABAA lor. 488. 489 ca anestezice intravenoase, 487 mecanism de acţiune al. 489-490 metabolismul de. 94, 490 piotcm legare de. 490 relatii structura-activitate lor. 489-490 structura de. 488-489. 489
Acid benzoic. 229. 234 metabolism ot. 114 Derivaţi de acid benzoic, ca anestezice locale. 690-693. 6911. 692f. 693f
Derivaţi benzomorfan, 740 Benzonatatc, 753
Benzol <r|-pyrcne, carcinogenitate ot. 74. 74f
Bcnzoyltropinc, 676-677. 6761 Clorhidrat de benzfetamină. 513 Benztiazidă. 605-610. 6061. 608t. 619 Benztropin mesilat. 582
Alcool benzilic, 229
AZ-Bcnzylamphetamihe. metabolismul, 89 Benzoat de benzil, 268 Clorura de benzil, toxicitate ol. 118-119
Benzilpenicilină. 309-310. 3O9t, ***Vezi aisa*** **Penicilină(e)**
Clorhidrat de bepridil. 632
Beruprost, 825 Beriberi. 886-887 Betacetilmetadol, 739i
Beliidinc. ***Vezi*** **eliminarea Povidonă-mdine Belo, proteine. 173. 1741 Belagan.** ***Vezi*** **Lcvubunolol Betametazonă. 808f. 809t. 812 solubilitatea de. 7701**
Acetat de betametazonă, solubilitate de. 770t Betametazonă NaPOt sare, solubilitate de. 770i Belopaee. ***Vedea*** **Emisia de sotalol beta-paniculă. 456 Betaprodinc. 7361. 737 Belascron**
Vezi **Interferon beta-1 h Betaxolol. 544. 545. 545f Clorura de Belhanechol. 560**
Betoplic ***Sre*** **Betaxolol Bexaroten, 4,30. 432. 874 Bcxtra.** ***Sec*** **Vuldecuxib BH' acizi, 15-16. 161 Biapcnem. 318**

Biiixin. *Vezi* claritromicină bicalutainidă. 437. 801-802, 802f
ca antineoplazic, 4,34
Bicilină. *Vezi* Penicilina G benzathine BiCNU. *Vezi* Carniusline
Bi-Esl. *Sec* Estriol Biguanides, 226 Bilarcil. *Vezi* Metrifonat
Bilirubină, metabolismul. 114-115 Biltricicid. *Vezi* Praziquantel Biniutuprusl. 828 Binning. 58, 61
Conformaţie bioactivc, 930 Bioclatc. *Sec* Factor antihemofil, recombinant
Bioinformatica, 191-192 Activitate biologică
structura chimică şi. 17-21. 28. 31-41 coeficient de partiţie şi. 17-21. 18f. 191 Locul receptorului biologic. 29
Modificatori de răspuns biologic, recombinanţi. 194
Biotehnologie. 160-194, 858-863 tehnologia antisens in. 193-194 bioinfurmatics in. 191-192 clonarea in. 164. 166-168 dezvoltarea. 160. 161f Expresia ADN în. 167-168 Hibridarea ADN m. 166 DNA ligaze in. 165 DNA microarrays in. 192-193 DNA sequence alteration in. 168-169. I69f în dezvoltarea medicamentelor, 160-162. 162f.
169-172
în screening-ul de droguri. 170-172 eterogenitatea enzimei şi. 169-170. tragerea epitopului I70t, 169 tehnici fundamentale ale, 163-164 sisteme de expresie genică în. 167-168 terapie genică în. 194 inginerie genetică în. 162-166 biblioteci genomice în. 164, genomica I64t în. 191-1898 tehnici hibriduma. I88f literatura de, 160 prezentare generală a. 160 produse farmaceutice Irom. 8591-8601.
860-863
phiirmacogcnomics in. 193 procesarea proteinelor in. 172 sinteza proteinelor in. 164, 168-169 proteomics in. 193 heterogenitatea receptorilor si. 169-170, I70t ADN recombinat în. 162-166 proteine recombinate în. 168-169, 1691 endonucleaze de restricţie în. 164-165, I65f.
I65t
subdi.discipline ale. 161 vectori in. 165-166. I66f Biotina. 899-900 Biutransformation. *Vezi* Metabolizarea medicamentelor Biperidcn clorhidrat. 583 Controlul naşterii. *Vezi* Contraceptive Bisguanidine, metabolit 672 Bis-N-denieihilat al metadolului at-b, acetilarea. 122. I23f
Bisuprolol. 544. 5451* Bitionol. 266 Bitin. *Sec* Bitionol
Bitolterol. 537 Biuret lest, 834 Blenuxanc. *Vezi* Bleomicin sulfaic Bleomicin sulfat. 417-419. 423 Blocadrcn. Stc Titnulol)3-Blocante. 541-546
cu activitate de antagonist al receptorului ,. 546 ca anliarrhyihniics. 636t. 637 curdioselectivc. 543-546 neselectiv, 542-543 ^-selectiv, 543-546
relatii structura-activitate pt. 541 -542 Hemato-encefal bonier, 5
livrarea medicamentelor prin, 158, 158f
Celule sanguine, descendenţă de. 177. 178f. 197. I98f
Coagularea sângelui. *Vezi* Coagulare
Bhxxl presiune, reglare a. 642-645.
64,3f-645f
Proteinele din sânge. 857-858 BMY-25067. 420
Detectarea monedelor false, în chimia combinatorie. 50
Ecuaţia Boltzmann. 931
Bombesin, 835
Obligaţiuni. 29-33. 3Ea. 32f. 33f
calcule câmp de forţă pentru, 923-929 hidrofob. 831
reprezentare a. *Vezi* Modelarea moleculară Bonine. *Vezi* teorema Born-Oppenheimer clorhidrat de meclizină. 923
Boianiculs. *Sec* Medicamente din plante
Spaţiul lui Bowman, 5%. 597
BR. 17
Bradikinina. 856-857
în reglarea presiunii bhxxl. 644-645, 644f Creier, livrare de medicamente către, 158, I58f Cancer de sân
estrogeni pentru. 779. 782
dependenta de hormoni a. 433-434. 783. 793
progestative pentru. 787
Brcihine. *Vezi* Terbutalină
Brctylium tosylaie
ca agent adrenergic. 529-530
ca antiarihmic, 641
Bretylui *Vezi* Bretylium tosylaie Brevibloc. .Ser Esmolol
Brevital de sodiu. *Vezi* Methoxital sodiu Bricanyl. *Sec* Terbutalină
Brimonidinc. 534
Brinaldix. *Sec* Clopamidă
britanic anti-lxwisitc. *Vezi* Dimercuprul Broad-spccirum antibiotics. 300
Bromelaine. 840
Bromubenzen. hepatotoxicitatea 73-74 Clorhidrat de bromixlifenhidramină. 702.
703
Bromfeniramină. 709
nietubolism de. 85. 92. 117 Teoria Bronsted-Lowry. 9
Baza de date de proteine Brookhaven. 39 Buchidin-S. *Sec* Buclizine clorhidrat Buciizine clorhidrat, 707 Budesonide. 809t. 812. 814. 814f Buinelunide. 610-613. 61 Dacă. 620
Bumcx. *Vezi* Bumctnmde Bitnolol. metabolismul de. 105f
Bupivacaina. 678. 690-693, 692t Buprenex. *Vezi* Buprenorfina
Buprenorfina, 741. 751)
Bupropion, 520
Burimamidc, 719-720. 719f
Bumex. *Vezi* Buineuinide
BuSpar. *Vezi* Buspirona
Buspirona. 520
Busulfan. 401
Butabarbital de sodiu. 494, 494i
Sulfat de butacaină. 690-693, 69lt
Butaprosi, 824t
Buiazolidin, 763t
Butizol de sodiu. Ser Butabarbital sodiu Butoconuzol azotat. 241-242
tartrat de butorfanol. 740, 743, 750 iV-rButilnofclonxiclizină, metabolismul. 86-87
Biitylparubcn. 229
Butyrylcholincstcra.se (BnChE). 560-561. 5611
BW245C. 824t
BW/S 868C. 824t

C

Caerulein, 835
Caffcine.5Il-512.5llt Calan. *Vezi* Verapamil Calcifediol. 878
Culcipotriene. 878-879 Calcitonina. 855-856 Calcitriol. 878
Calciu, în sinteza vitaminei D. 875-876
Blocante ale canalelor de calciu. 627-632 us antiaritmice, 629. 636l, 637 prima generatie. 629i mecanism de acţiune al. 628-629 a doua generaţie. 629t tipuri de. 629-632 ca vasodilatatoare, 629-632
Ioni de calciu (sl în contracţia/relaxarea musculară. 623-624. 624f. 627-628
proprietăţi ale. 627-628 noi mesageri secundi. 627 -628
Canale ionice de calciu. 628. 628f, 682. .Vezi *UIM* Canale ionice acetilcolina si. 683
pantotenat de calciu. 888
Calicheamicina. 421 cAMP. 551. 553 în relaxarea muşchilor netezi. 623
Campath. .Vezi Alemtuzumab
element de răspuns cAMP (CRH), în screeningul medicamentelor, 171, 17 If
Caiiiptotecina. 426
Cancerul de sân estrogeni tor. 779. 782 dependenta de hormoni a. 433-434, 783. 793
progestative pentru. 787 anomalii celulare in. 390-391 chimioterapie pt. *Sec* Agenţi antincoplustici curabilitate a. 390 în fiicele DES. 770 rezistenta la medicamente in. 392 endometriale, estrogeni si. 779. 787 futurul apoptozei in. 391 medicamente din plante pentru. 915 imunoterapie pt. 440-442 metastaze in. 446-447
prostata aniiuudrogens lor. 801-802. 8O2f estrogeni pentru. 779
proprietăţile celulelor tumorale în. 390-394 infecţii virale şi. 372
Cundesartun. 648-649
Canabinoizii, ca agenţi de stimulare a somnului . 488 Cantil. .Ser Mepcnzolale bromura Cupastat sulfat. 259
Capecitabină. 407, 413 ca promedicament. 156-157. 157f
Spectroscopie de rezonanţă magnetică nucleară cuplare electroforcizare capilară. 51. 61
Capoten. *Sec* Captopnl
Capreomicina. 259
activitate antituberculoasă ot. 254
Caproinab peitdctide. 191
Capsaicina. 910
Ardei gras. 910
Captopril. 645. 646f
design ol. 940
Carafatc *Sec* Sucralfate
Carbaccphems, 327
Carbachol. 559-560. 562
Carbamazepină. 506
metaboliţi activi ai. I35t metabolismul. 75. 109 Soluţie topică de peroxid de carbamidă. 223 Alcooli carbamilnaţi. 495-496
Carbamil fosfat. 900
Carbapeneme. 316-318 de cercetare. 318 Curbcnicilina disodica. 3O9|. 313. *Sec alto* Metabolizarea pcnicilinei(e) de. 109 spectrul de activitate al. 307- 308 Carbenicilină indanil sodică. 3O9t. 313-314 Ioni de carbeniu. 395 Carbctapentanc citrat. 753
Maleat de carbinoxmnine. 702. 703-704 Carbocaina. *Vezi* Mcpivaeainc
Carbohidraţi, sinteza combinatorie a. 47. 47f
Acidul carbolic. 217, 221 corozivitate a, 14-15
0-Carboline. 489
Anhidraza carbonică, în transportul renal de sodiu. 598, 598f
Inhibitori de anhidrază carbonică, 603-605, 6041 preparate de. 619
Promoictici carbonilici. I5O-J52. I5lf Carboplatin, 428. 431
Carboprost trometamina. 795. 795f. 827 Carboxidc. 220 acid y-carboxil-glutamic. 883-884 Conjugarea acidului carboxilic a. 117 promoietica de, 144-149. 145f-l49f pentru prodnigs. 144-149. I45f-I49f
Carcinogenitatea aflatoxinei Bi. 76-77 de amide. 96 de amine aromatice. 93
Cardetic. *Sec* Clorhidrat de nicardipină Aritmii cardiace. 634-636 Electrofiziologie cardiacă. 635. 635f Glicozide cardiace. 655-657
Receptorii muscarinici cardiaci. 551
Cardilatc. *Vezi* Eritritil tetranitralc. Cardioquin diluat. *Sec* Chinidine poligalxluronale Cardioselective ^blockurb, 543-546 Agenţi cardiovasculari, 622-674 antianginoase, 622-627 untiaritlunice, 634-642 anticoagulante. 663-668 uniihipertcnsive. 642-657 uaiilipidemics. 657-662 agenţi antitiroidieni. 673-674 hormoni tiroidieni, 673 vasodilatatoare. 622-634
Boala cardiovasculară. 622-62 3. 623f Cardizcm. *Sec* Diltiazem
Cardura. *Vezi* Doxazosin
Carisoprodol, 496
Carminomicină. 415 Carmustinc. 399. 401 descompunerea lui, 395, 306f
Caromce. *Sec* Ivermectin o-Carotcne. 869-870 ^-Caroten. 869-870. *Sec, de asemenea,* vitamina A exces de. 871 surse alimentare de, 869-870
produs. 875
în sinteza vitaminei A. 869-870 gama-caroten. 869-870
Carotenoide. 869-870. *Vezi şi* absorbţia vitaminei A a, 870 surse alimentare de, 869 relaţii structură-activitate pentru. 869-870 în sinteza vitaminei A. 869-870 Carteolol. 543. 544f
Cartrol. *Vedea* Carteolol Carvedilol. 546. 546f Casodcx. *Ser* Bicalutamidc Cataflam. *Vezi* Diclofenac potasic Anestezie cataleptică. 488 Catalizatori, enzimatici. 835-837. 836f. 837f
C'atapres. *Vedea* Clorhidrat de clonidină Catecolamine. 524-547. *Vezi şi* neurotransmiţători adrenergici receptori adrenergici şi. 527-528 biosinteza. 524-525. 524f trage care afectează. 528 proprietăţi ale. 524 receptori pentru. 527-528 stocarea şi eliberarea de. trage afectând, 529 structura de,

524 us simpatomimetic*, 532 captarea şi metabolismul. 525-527. 526f CutechobD-meihiltransferaza (COMT).
125-126. 526-527. 526f Catecoli, metilarea. 125-126
Coloranţi cationici. 227-228 Surfactanţi culionici. 224-227
Caverject. *Vezi* Alprostadil CC-IO65. 420. 42lf CCNU. *Vezi* Lomustinc eDNA. in combinatoriul chimie. 49 de biblioteci de ADNc. 164. 164t CEA-Scan. *Ser* Arcitumomab Cebione. *Vezi* Acid ascorbic Ccclor. *Sec* Cefaclor Cedax. *Sec* Ceftibuten CeeNU. *Vezi* Lomustinc Cefaclor, 320l, 326-327. 3261 Cefadroxil. 320t. 326. 326r Ccfadyl. *Sec* Ccphapirin Cefamandole nafute. 32Ea. 326t, 328 Cefazolin. 32 Ea. 324. 327-328. 327t Ccfcpime. 333 Cefixime. 320t. 326t. 331 Cefmeta/olc sodiu, 322t. 3261. 330 Cefobid. *Vezi* Cefoperazonc sodiu Ccfonicid sodiu. 3211. 326t. 328 Ccfopcruzone de sodiu. 3211. 324. 325. 3261.
329
Ceforanide, 3211. 326t. 328-329 Cefotan. *Sec* Cefotctan disodic Cefotaxima sodică. 3211. 326t, 331 Ccfoletun disodic. 3221. 326t. 329-330 Cefoxitin. 324 Cefoxitin sodic. 3221. 326u 329 Cefpirunie. 332-333 Cefpodoxime proxctil, 3201. 323, 326t.
330-331 forma dublu-ester de. 147, 148f hidroliza de. 147. 147f Ccfprozil. 320t, 3261. 327 Cefrom. Ser Ccl'piromc Ceftazidima sodica. 321t. 3M 332 Ceftibuten. 332 Ceflin. *Vezi* Ceftiroxima axetil Cefti/oxinie sodică. 3211. 3261. 331 Ceftriaxonă disodică, 3211, 326l. 331-332 Ccfuroxime uxelil. 32 Ea. 323. 326t, 330 forma dublu-ester de. 147. 148f Ccfuroxima de sodiu. 3211, 326t. 330 Cefzil. *Vezi* Cefprozil Celebrex. *Sec* Celecoxib Cclccoxlb, 760, 822-823 meiabolism of. 77
Celexa. *Vezi* Citalopram Ciclul celular. 391. 39Dacă moartea celulei, programată. 390-391 Imunitate CcIl*mcdialed, 202-203 Membrană celulară. *Vezi* Membrană(e) Antigene celulare, în producţia de vaccin. 207 Imunitatea celulară. 200
Proteina celulară care leagă retinolul (CRBP1. 869 Celontin. *Vezi* Methsuximide Cenestin. *Vezi* Estrogen(i)
Dogma centrală. 162
Sistemul nervos central. 548. 679
Depresive ale sistemului nervos central. 485-508
aniiconvulsanle/antiepileptice. 485. 503-508
antipsihotice, 485. 496-503 anxiolitice, sedative şi hipnotice.
485-496
anestezice generale, 485-488 prezentare generală a. 485
Stimulante ale sistemului nervos central. 510-522
^aniylamino halucinogene. 520-521 antidepresive. 514-520
simpatomimetice centrale, 510. 512-514. 512f agenţi disociativi, 522 mctylxanthics, 511-512
Agenţi simpatomimetici centrali. 510. 512-514. 512f
Cephadrinc. 320t. 325-326. 326t Cefalexină. 320t. 325. 3261
Ccphuloridinc. 324 Acizi Ccfalosporici, 322 Cefalosporine. 318-334 rezistenţă la acid de. 326t reacţii adverse io. 325
antipseudomonal. 325, 326t care conţine catecol. 333
clasificarea, 325 degradarea, 319-322. 323f descoperirea si dezvoltarea. 319 interacţiuni medicamentoase cu. 325 prima generaţie, 325. 326t a patra generaţie, 325. 326t evoluţii viitoare pentru. 333-334 perspectivă istorică asupra, 318-319 /?■ rezistenţa lactamazei, 323-325, 324f ^■lactama of. 322 mecanism de acţiune al. 3(X)t grupul MIT. reacţii adverse la, 325 nomenclatură pentru. 319 oral. 320t. 322-323. 3261 parenteral. 320t-322t. 323, 326t prodrag forme de. 147, legarea proteinei l48f a. 3261 direcţii de cercetare pentru. 333-334 al doilea-general. 325, 326t semisinlelic, 319 spectrul de activitate al. 323. 326t relatii structura-activitate pt. 319 structura de, 32(X-322l a treia generatie. 325. 326t tvbuc. de. 325-334
Ccphulothin. 320t. 324, 326t. 327. 328 Ccfamicine, 329. 330
Cefapirină sodică. 320t, 326t 328 Cephnidină. 323
Mărgele ceramice, în chimie combinatorie, 49, 60
Cerczyme. *Vezi* Imigluccrasc Ccrivastatin. 663 Cerabidinc. *Vezi* Daunonibicin
Cenagetn *Sec* Gcmcprost Cenidil *Vezi* Proslaglandin li ; Cestocidc. *Sec* Niclosamid Ccstode infestations, 264-265
Cetirizina. 714 Clorura de cetilpiridmiu. 226 Acid cevitamic. *Sec* Acid ascorbic eGMP, în relaxarea muşchilor netezi. 264f. 623-624 Boala lui Chagas. 260 Muşeţel. 911 Parametrul steric al lui Chaiion *tv).* 21 Agenţi de chelare. 463 Legături chimice. 29-31. 31r 33f, 34f forţă Calcule reţinute pentru. 923-929 Contraceptive chimice. *Sec* Contraceptive Baze de date chimice, metode de ardere pt. 39-40. 55-56. 930-933 Definiţia diversităţii chimice a. 61 cuantificarea. 56-58 Biblioteci chimice. 43 generic. 43. 44f amestec. 43. 44f Baze de date structuri chimice ale. *Vezi* Baze de date chimice interacţiuni medicament-receptor şi. 31-41 de modele de. *Vezi* Activitatea fiziologică de modelare moleculară şi. 17-21. 28. 31-41.
Sec, de asemenea, Interacţiuni medicament-receptor Factori chemotactici. 200 de promedicamente pentru chimioterapie. 156-159 livrare specifică locului, 158-159 vaccin împotriva varicelei. 211. 212t ardei iute. 910
Anticorpi himerici. 189 Proteine himerice, 168-169 în screeningul medicamentelor, 172 Chinosol. *Sec* 8-Hidroxichinolinc Cloral hidrat. 496 metaboliţi activi ai. l35t metabolismul. 103 Clorambucil, 400-401
Cloraminofenamidc. 604f Cloraminofen. 400-401
Cloramfenicol. 300t. 360-361 metabolismul de. 101-103. 107. 112-114 ca pnxlrug. 4-5. 142, l43f solubilitatea de. 4 gust de. 4 Palmitat de cloramfenicol, .361 ca promedicament. 4-5 solubilitatea, 4 Cloramfenicol succinat de sodiu. 361
Clorhidrat de clorciclizinc. 706, 707 Clorhidrat de clonliazcpoxid, 489. 490 Gluconat de clorhexidină. 226-227
Pesticide clorurate, metabolismul medicamentelor şi.
131 Gericide cu conţinut de clor. 223-224
Cloroazodină. 224 Clorbulunol. 229 Chlunwresol. 222
Clorodifenhidraminc. 702 Cloroform, metabolismul. 101
p«Cloro-m-xilcnol, 221 Cloromicetin. *Sec* Cloramfenicol p-Clorfenol. 221 Clorhidrat de cloruprocaiiie. 690-693. 69l(
Clorochină. 287-288. 287f. 295t Clorotiazidă. 605-610. 606t. 608t. 619 Carbamat de clorfcnesină. 495-496
Clorfeniramină. 708 metabolismul de. 103. 114
Clorfcntcrmina. metabolismul de. 92 Clorpromazină. 498-499. 4991 metaboliţi activi ai. l35t metabolismul. 71,85, 87
Clorpropamida. 668, 669 metabolismul de. 81. 94 Clorhidrat de clortetraciclină. 345t, 346 Clortalidonă. 269, 607-610. 607f, 609t. 619(Chlor-Trimeton. *Sec* Chlorpheniramine
Colangiography. 479-480 Cholccalciferol. 875. 877
preparate de. 878
Colecistografie. 479-480 Colecistochinină-pancreozimină (CCK-PZ). 854-855
Vaccinul holeric. 212t. 214-215 Colesterol
niveluri ridicate de. *Vezi* Hiperlipoproteinemie în membrana lipidică. 231. 232f solubilitate a. 770t sinteza de steroizi din, 768-770, 769f
Răşină de colestiramină. 660-661 Colina. 901 Colina acetiltransferaza (ChAT), 553-554, 553f.'554f
Agenţi de blocare colinergică. 548. 572-586 unnnoalcool esteri. 579-582 eteri aminoalcoolici. 582-583 aminoalcooli. 583-584 uminuamide, 584-585 efecte antiscretorii ale, 57,3-574 efecte antispastice ale. 573-574 produse medicamentoase. 575-586 indicatii pentru. 574 diverse, 585-586 efecte midriatice ale. 573-574 alcaloizi şi analogi solanacos. 574-579 relaţii structură-activitate pentru, 572-573, 579 structură a, 575 sintetice, 579-582 acţiuni terapeutice ale. 573-574
Medicamente colinergice. 548-595 blocante colinergice. 548. 572-586 antagonişti ai receptorilor colinergici. 558-572 agenţi de blocare a ganglionilor. 586-589 agenţi de blocare neuromusculară. 589-595 stereochimia lui. 555-556. 555f. 555u 556f. 5561
Nervi colinergici. 548
Neurochimie colinergică. 553-554
Antagonişti ai receptorilor colinergici. 558-572, 559f
inhibitori ai colinesterazei. 560-569 ireversibil. 567-569 reversibil. 560-567
Receptorii colinergici. 548-553 conformatia acetilcolina *cis/irans si.* 34-35. 34f activare a. 552. 552f muscarinic. 550-553, 55lf, 552f nicotinic, 548-550, 549f. 549t
Stereochimie colinergică, 555-556, 555f. 555t. 556f. 5561
Salicilat de colină. 755
Inhibitori de colinesteraza. 563-569, 563t Colinesterazele, 560-563 fosforilarea. 568. 568f reactivare a. 568f. 569
Agenţi colinolitici. *Vezi* agenţi de blocare colinergică
Choloxină. *Ser* Dextrotiroxină sodică
Prolactină a hormonului de creştere corionic. 845
Factorul de Crăciun, recombinant. 185
Cromatografia
afinitate, în izolarea receptorilor. 28
în chimia combinatorie. 5)
lichid de înaltă performanţă. 51. 833
schimb de ioni. 834
hârtie. 834
fluidă supercritică. 51
Fosfat cromic P 32.444-445
Chmomicin, 417
Mersul cromozomilor. 167
Chrysin. 784. 784f
Chilomicroni, 657-658, 869
Chymar. *Ser* Chimotripsină
Chimotripsină, 838, 839t
Cibutnh-S. *Vezi* citrat de litiu
Cicaprost, 824t
Ciclopirox ohmunc. 234-235
Cidex. *Ser* Glutaraldehida
Cidotovir, 378-379
Fumatul de ţigări, metabolismul drogurilor şi. 131
Cilastin-imipencm. 317-318
Cimetidină. 719. 7l9f, 720-721, 720l, 7211
metabolismul, 99, 101
Cinchocaine, 678, 690-693. 692l
Alcaloizi Cinchona, 286-287. 286f
Cinconismul. 286
Cinobac. *Vedea* Cinoxacina
Cinoxacin, 248-250
Ciprofloxacin, 248. 248t, 249-250
izomeri cis, 31-32
de acetilcolină, 34-35, 34f
Cisplatin, 430-431
Cispro. *Sec* Injecţie de insulină
citalopram. 519
factorul Citnivorum. 410
Cladribine. 405. 412
Claforan. *Vezi* Cefotaximă sodică
Claritromicină. 351-352
Tehnici de clasificare. 24-26
Clavulanale-amoxicilină. 316
Clavulanat de potasiu. 316
ClavulanatC'tieureillin. 316
Acid clavunic, 315. 315f. 316
Argile, xs agenţi de contrast. 477
Reacţii de clivaj, în chimia combinatorie.
49,61 '
fumarat de clemastină. 702. 704
Cleocin. *Sec* Clorhidrat de clindamicină
Cleocin Pediatric. *Vezi* clorhidrat de palmitat de clindamicină
fosfat de cleocină. *Sec* Clindamicină fosfat Bromură de clidiniu. 579-580
Clorhidrat de clindamicină. 354
Clorhidrat de palmitat de clindamicină. 355
Clindamicină fosfat, 355
ca pnxlrug. 149. !50f
Studii clinice, de agenti anltneoplazici, .394 Clinuril. *Sec* Sulindac
Cliuquinol. 234
Clistin. *Vezi* Maleat de carbinoxamină
Clobcnprubit. 728-729. 729f
propionat de clobctasol. 808f. 809t, 812
Pivalat de ciocoriolonă. 808f. 812
Cloderm. *Ser* Ciocoriolone pivalat
Clofazimină. 257
Clofibrat. 659
metaboliţi activi ai, l35t

metabolismul de. 109
Cloinid. *Sec* Clomiphenc citrat
Citrat de clomifen. 781, 78Dacă, 782.783
clomipramină clorhidrat. 517
Clonazepam. 508
metabolismul de. 107
clonidină . 533-534. 653 metabolism ol, 70
Clonarea. 164. 166- 168, 860. *Vezi şi* Biotehnologie; Aplicaţii ale tehnologiei ADN recombinant ot. 167-168 bibliotieci de cADN tn. 164. IWI DNA ligases in. 164-165 expresie funcţională. 166-167, biblioteci genomice l67t în, 164, l64t omologie-bused. 167. l67t celule gazdă în. 166 metode de. 164, 164f poziţional. 167, promotori l67t în receptorul 168. 28 de endonucleaze de restricţie în. 164-165 paşi în. 858-860 vectori în, 165-166. 1661, 168
Clopamidă. 607-610. 607f. 609t. 619 Clopidogrel. 633
ClopruMenol de sodiu, 828-829 Clorazepat dipolasium us anliconvulsunl. 508 ca anxiolitic. 491
Clorcxolonă. 607-610. 607f. 609t. 619 Clorpaclin. Ser Oxychlorosenc sodiu Clotrimazol. 240-241
Coagulare. *Sec* Coagulare Cioxacilină sodică. 309t. 311
Clozapină. 500. 502 Clozaril. *Vezi* Analiza Cluster de Clozapine, 58. 61 Metoda CNDO. 937-938 Coagulare. 664-667. 857 mecanisme ale. 664. 664f, 8 8 3 trombocite, 665-667 prostaglandine, 666-667 vitamina K. 8X3
Factori de coagulare. 664. 664f. 664t recombinant, 167-168, 183-185. 665
Analgezice cu gudron de cărbune. 760, 7611 Concentrat de cobalamină. 896 Cobalamine. 894-896
deficit de. Metabolismul acidului folic X95 şi produsele X96-897. 895-896 proprietăţi ale. 894-895 toxicitatea de. 895
Soluţie de venin de cobra. 835
Cocaina, ca drog de abuz. 520. 522 ca anestezic local. 676, 677, 677f. 678. 690 metabolismul, 109
Codeina. 732-733. 733l. 738. 745 metabolismul, 87, 126. 129
Codeină fosfat, 745 Codeină sulfat. 745 Codone. *Vezi* Hydrocodone biiartralc Coenzima I. 888-889. 889f Coenzima II. 888-889, 889f Cognex, *Vezi* Tucrinc *hydmchloridc*
Cohcrin. 845-846 Colccmid. *Sec* Demccolcine Colchicină. 424. 426 Colesevelam. 661
Colestid. *Vezi* Clorhidrat de Colestipol Clorhidrat de Colestipol. 661 Colistimcthatc sodiu. 359
Sulfat de colistina. 359
Colon, livrarea medicamentelor la. 158 Factori de slimulare a coloniilor, recombinanţi, 178-179. 863
Teste de culoare, pentru proteine. 834
Coly-Mycin M. *Vezi* Colislimetat de sodiu Coly-Mycin S. *Vezi* Colistin sulfat
Combidex. *Sec* Ferumoxiran Chimie combinatorie. 26-27, 43-63 tehnici analitice in. 51-52 detectie de monede false in. 50 carbohidraţi in, 47, 47f cromatografie in. 51 reacţii de scindare in, 49, 61 deconvoluţie in. 26. 27l. 61 dezvoltare a. 43 molecule asemănătoare medicamentelor in. 46-48. 46f. 47f eficacitatea. 58-60 reacţie Ugi cu patru componente in. 49. 50f scop, 43 modelare omologie in. 56 spectroscopie în infraroşu, 51 deconvoluţie iterativă in. 50 structuri de plumb in. 59-60, 59t. 61 -62 biblioteci in. 26-27 definirea, 62 proiectarea. 55-58 exploratorie. 56 concentrat. 56, 61 generic. 43. 44f screening de mare randament al. 26-27. 40. 40f. 43. 53-54. 54f. 55. 944 amestec. 43. 44f optimizare. 56 de metode fagging pentru. 52-53. 52f, 52t screening virtual (in silico). 54-55. 56. 919 molecule de lanţ liniar in. 45-46 linkeri in. 48-49. 48f. 62 Lipinski Rule of Five in. 40. 55 spectrometrie de masă în, 51-52 media in, 43. 451 Merrifield synthesis in. 43, 441. 48f microunde heuling in. 47 de produse naturale in. 47-48. 471 spectroscopie de rezonanţă magnetică nucleară in. 51 sinteza cu o sferă de un compus in. 46-48. 50. 62 grupare ortogonală in. 50-51, 62 prezentare generală a. 43 peptide in. 43, 44f. 45f pepmide in. 43-46, 45f, 63 reacţie în lanţ a polimerazei in. 52. 62 margele de polimer in. 48-49. 60 de strategii în comun. 50-51. 53. 62 scanare poziţională in. 51. 62-63 în fază solidă. 46-49. 461 suporturi solide in. 49, 63 etichetare de. 52-53. 52f. 52t suporturi solubile în, 49, 63 etichetare de. 53. 61 fază soluţie, 49. 5(11
.split-und-mix sinteza in. 43. 44f deconvoluţie scădere în. 50 terminologia. 60-63 tendinţe în. 60 randamentul reacţiilor în, 47
Combi-Patch. *Vezi* Terapie de substituţie hormonală
Algoritm de confort. 933
Compania. *Sec* Maleat de proclorperazină Regiuni care determină complementaritatea (CDR).
188
ADN complementar. în chimia combinatorie. 49
Alternativă de cale complementară. 201, 2O2f clasic. 203. 2031 Chimie computaţională, 922-945. *Vezi oho* Design de medicamente asistat de computer
Tomografia computerizată, 454-455. 478. 479f
agenţi pentru. 478. 479f. *Vezi şi* Agenţi de contrast
sistem pentru. 454-455. 456f Proiectarea medicamentelor asistată de computer, 27-41.
919-945 *Vezi, de asemenea,* Modelare moleculară ub initio methods in. 938 active analog analog approach in. 944 avantaje ol. 920-921.926 computational chemistry in. 922-923 computer graphics in, 920-922. 921 -922, 92Dacă. 9221
conformational searching in. 930-933 depth cueing in. 921 development of. 920-921 interacţiuni medicament-medicament şi. 944-945 interacţiuni medicament-aliment şi. 944-945 minimizarea energiei in. 929-930. 934
exemple de, 939-944 metode de câmp de forţă în, 923-929. *Vezi de asemenea*
Optimizarea geometriei metodelor câmpului de forţă în. 929-930 în descoperirea şi dezvoltarea plumbului. 920 simulări de dinamică moleculară în, 933-935 modele moleculare în. 920-922. 921f. 922f.
Consultaţi şi Prezentare generală a modelării moleculare. 919-920 pharmacophore concept in. 944 predictive ADME in. 944-945 quantum mechanics methods in. 923.
935-939
screening tn. *Consultaţi* Screening scmicmpincal methods in. 937-938 bazat pe structură. 55. 939-944 Imagini 3D în. 921
tehnici de vizualizare în, 921
Grafică pe computer. 921-922. 92Dacă, 922f. *Ser alto* Proiectarea medicamentelor asistată de computer COMT (catcchol-O-metiltransferaza).
125-126. 526-527
Cumvax. 186-187
Conuri. 871. 872
Metode de interacţiune de configurare. 939 Baze de date conformaţionale. 39-40 Flexibilitate conformaţională. 34-35. 341.
930-931
Izomeri conformaţionali. 32-33 Căutarea conformaţională. 930-933 Conformitate(e)
axial. 931. 9321
bioactivc, 930
definirea lui. 930
ecuatorial. 931, 932l
Conformer. 930
Algoritmul de contorsionare, 933
Congcntin. *Vezi* împerecherea conjugat acid-bază conjugat mesilat Ben/tropinc.
IOf-l2f. II
Abordarea gradientului conjugat. 930
Reacţii de conjugare. 8
în metabolismul medicamentelor, 65-66, 65l. 111-126
Fable de conectivitate, 23-24. 24i suprafaţă Connolly. 922
Contraceptive. 789-795
depresie şi. 893
dezvoltarea. 789-790 estrogen in. 779
inhibitori ai ovulaţiei. 790-794
combinatii bifazice, 790. 79lt-792l clase de. 790. 791t
dezvoltare a, 790 urgenta. 793t implanturi, 792t. 793t. 794 depozit injectabil. 792t. 793-794 DIU. 792l. 794
combinatii monofazice. 790. 7911
Contraccpti v cs *(continuare)* produse. 791 (-7931. 793-794 numai cu progestativ. 792l. 793 siguranţa. 790-793
iransdennal. 792l. 794 combinaţii trifazice. 790. 792l
postcoital. 794-795 progestativ. 7 în relativitate. *795t*
metabolismul triptofanului şi X93 472-4X4
Reacţii adverse radiofarmaceutice la. 4X1 pentru arteriografie. 478. 479f pentru artrografie. 481 pentru clwlangiogniphy, 479 pentru colecistografie. 479 pentru tomografie computerizată. 478-479. 4791" definitie a. 473 pentru urografia excretorie. 478 gadoliniu. 476 pentru studii gastrointestinale. 4X0-481. 480f high-osmolar. 473. 474t pentru hyMcrosalpingografie. 4X0. 4X0f indicatii pentru. 4X0. 4X0f pentru pielografie intravenoasa, 4747. 478. 478 pentru urografia ionica 474l 473 pentru mielografie 473-474.47. 481-4X4 de
Cooxidarea. 822
Cophene-X. *Vezi* Carhetapcntane citrat Cordarone. *Vezi* Amiodarone Coreg. *Vedea* Carvedilol Corgard. *Sec* Nadolol
Ateroscleroza coronariană. 622 Corticorelină. 843
Corticosteroizi, endogeni. 81)3-815. *Vezi ulsu*
Glucoeortieoid(i); Mineralo corticoid(i); steroizi)
Corticotropina. Ser hormon adrenocorticotrop tACTH)
Gel de corticotropină. *Sec* Repository injectare cu corticotropină
Injecţie cu corticotropină. 842. X42l Hormon de eliberare a corticotropinei. 841 Corticotropin zinc *Sec* Stcnlc
corticotropin zinc hidroxid suspensie
Cortizon. 807f, 809t. 811 metaboliţi activi ai. l35t ca untineoplustie, 435 activitati biologice ale. 806 biosinteza de. X04-8O5. 8041 metabolismul, 805. 8O5f activitate relativă a. 8O9lr
Cortrosyn. *Ser* Cosyntropin Corvert. *Sec* Ibutilide
Corynanthinc, 541 Cosmcgcn. *Sec* Dactinomicin
Cosyntropin. X42L 843 Cotazym. *Sre* Panerclipav Cotininc. metabolismul de. 95 Suprcssanti tusei, 752-753 Legea lui Coulomb. 927. 927f Coumadin. *Sec* Warfarină de sodiu
Caumestn»l. 778-779. 778f Legături covalente. 29-31. 3h
COX-1. 819. 8191. 822 inhibitori COX-1. 754 COX-2. X19. Xl9f. 822 inhibitori COX-2. 754. 822-823 Cozarr. *Vezi* laiwrlan Modele CPK. 920. 921 922
Merişor. 912
Cresol. 222
Concentraţia micelică critică. 224
Crixivun. *Vezi* Indinavir
Cromolyn sodiu. 715-716
Crotaniiton. 268
Crucx. *Vezi* Criptosporidioza acidului neciclenic. 260
Insulină de zinc cristalină. 851. 85lt. 852l Crjsialhina. înrudit cu sulfanilamidă. 274 Violet cristal. 227
Cristicilină. *Sec* Penicilină G procaină Cryslodigin. *Ser* Digitalis Cuemid. *Vezi* răşină de colestiramină Curare. 590 sindromul Cushing. 810
Micoze cutanate, 231, 23lt agenţi topici pentru. 233-235
CiHivalc. *Ser* propionat de fluticazonă Cianocobalumin. 894-896 deficit de. 895 metabolismul acidului tolic şi, 896 produse X97, 895-896 proprietăţi ale. 894-895 toxicitatea de. 895
Capsule de cobalt radioactiv de cianocobaluminiu. 896
Soluţie de cobalt radioactiv de cianocobaluminiu. *
896
Cicluzocină. 740. 751
Cycten. *Vezi* Norgestimate
AMP ciclic. 551. 553 în relaxarea muşchilor netezi. 623. 6241
Eleincnt de răspuns la AMP ciclic (CRH), în screeningul medicamentelor. 171, 17 Dacă
Guanozin monofosfat ciclic (GMPl, în relaxarea muşchilor netezi. 264f. 623-624
Clorhidrat de ciclizină. 706-707
Lactat de cielizină injectabilă, 707 cicli/mcs. 706-707. 706f
CydworL *Vezi* Antcinonide Cyclocytidine. 407-408
Cicloguanil-atovuquonc. 29Dacă, 292. 292f Ciclogil. *Vezi* Cyclopcntolutc clorhidrat Cyclohexanal, conformaţii ale. 931-932.
9321
Cicloheximidă. 337
sulfat de Cyelomelhycamc. 690-693. 6911
Ciclooxigenaza, izoforme ale. 169 Ciclooxigenaza-1. 819.

8l9f. 822 Inhibitori de ciclooxigenază-1. 754
Cyelooxygcnuse-2, 819-820. 8191. 822 Inhibitori de
ciclooxigenază^. 754. 822-823 Calea ciclooxigenazei. 818.
8l9f Cyclopar. .Vezi Tetraciclina Cyclopenlokil clorhidrat.
580 Ciclofospliamidc. 4(H) activarea lui, 395-396. 3961'
metabolismul. 95-96
Ciclorfan. 740
Cicloserina. 259. 300t
activitate antilubervuhir a. 254
Cidottazidă. 605-610. 6O6t. 608l, 620 Cylcrt. ***Sec*** **Pemoline**
Cylie AMP. 553
Izoenzime CYP, model predictiv pentru. 945
Ciproheptadină. 711 metabolismul de. 76. 87. 114
Fibroza chistica. 1X5. 194
Gena fibrozei chistice, clonarea. 169 Cytudren. ***Sec***
Amhtoglulclimidă Citarabină. 407. 413 Enzimele
citocromului P-450 interacțiuni medicament-medicament și.
1301. 131 în mucoasa intestinală. M> izoenzime ale. 67. 671.
130t. 131 față de monoaminoxidazele. 91 nomenclatura
pentru. 67t distrugerea olefinică a, 77 în reacții oxidative.
66-69, 68f. 69f. 9| diferențe genetice în. 129 diferențe de sex
în. 129 130 în activarea promedicamentului. 152 în
biosinteza steroizilor, 768-770 distribuția tisulară a. 66. 67.
91
Funcțiile citokinelor de. 177. 1771 în hematopoieză. 177,
17X1 recombinant. 177 179. 1771.861-862
Cytomel. ***Sec*** **Lioihirotinină sodică Cytosar-U.** ***Vezi*** **Citozină**
arabinozidă Citozină urabtnosidc. 407. 413 Cyiotcc ***Vezi***
Misoprostol Citotoxic ugeiil.s. pentru cancer. ***Vedea***
Agenți antineoplastici Cylovene. ***Sre*** **Ganciclovir**
Cytoxan. ***Vezi*** **Cyelopliosfumidă**

D

D4T. ***Sec*** **Slavudinc**
Dacarbazina. 402
activare a. 398. 3981
Daelizumab. 1X9
Dactinomicina. 414. 415. 421
Duidzein. 778-779. 7781
Dalfopristin-quinupnstin. 363 Dulgan ***Ser*** **Dczocine**
Dalnuinc. ***Sec*** **Flurazepam Dana/ol. 7991. 801 Danocrin** ***Ser***
Danazol Dantrolen, metabolismul. 107 Dapsonc. 2X0
activitate untitubcrviilar a. 254 metabolism ot. 93
Darunidc. ***Vezi*** **Diclorplienainidă Darbid. .Sec Iodură de**
izopropanudă Darieon. ***Sec*** **Oxyphcncyclimine hydrochlun**
Adaptare la întuneric. 870
Darvon. ***Sec*** **Clorhidrat de propoxifen Darvon-N.** ***Sec***
Propoxyphene napsyhtr Baze de date
biologic. 58
structura chimica. 58 minerit de. 58
căutarea de. 39-40. 55-56 conrormnrional. 930-933 în
biblioteca <Icsign. 56
Proteine structurale 3D. 939. 939f
Exploatarea datelor. 58
Depozitul de date. 58
Daunomicina. ***Vezi*** **Daunorubicin hydrochtoi Daunomicinol.**
416
clorhidrat de daunorubicină. 415. 416, 422 metabolismul de.
IO5f
Daxolin. ***Vezi*** **succinat de l.oxapină**
Daypro. ***Sec*** **Oxaprozin**
dCF. Vezi Peniostahn ddC. ***Vezi*** **Zailcitabinc ddl.** ***Vezi***
Didanosine DDT. pentru combaterea tantarilor. 2X3
Dcaniidutie. proteină, 173, 1741

nucleozide IXa/apiriinidină. 408, 4091 DchriS(X|iiin.
metabolism of. 771 Relaţia De Broglie. 936
DecaDurabulin. *Ser* N'androkme decanoate Decupryn
Mitdnatc. *Vezi* succinat de foamete Doxy Declomycm. *Sec*
Dcmcclocyclmc Decontaminare. 218t Deconvolutie, 26.
27|. 61
iterativ, 50 subtractiv. 50
Defensins. 201
Etanol deshidratat. 220
Acid dehidrocolic, solubilitate de. 77 Dehidroemetiiic. 261-
262 Activitate biologică de dehidroepiandrosteron (DHEA)
ot. 797. 798t biosinteza ol, 769f. 770. 797 metabolismul de.
797
Ddavirdinc. 383
Demadcx. *Sec* Torscmidc Detnecarium bromură. 566
DemechKyclinc. 345t. 347 Dcmecolcmc. 426 Demerol. *Vezi*
Meperidină Dcmoxepam. 49(1 Demser. *Vezi* Denaturarea
metirosinei, proteină. 173- 175 Alcool denaturat. 219
Dendrimeri, în chimia combinatorie. 49, 61 Dendrite. 679,
679f Denilenkin diftitox. 183. 442
Design de novo de medicamente. 55
Teoria funcţională a densităţii. 939 Denvir. *Vezi*
l'cnciclovir Deoxvuoformicina. 408 Deoxicortisonc. 806.
X07f. 809i Dezoxiribonucleaza I. recombinant. 185- 186 6-
Deoxytctracyvlincs, 342. 344 345 Depade. *Sir* Naltrexone
Depakene. *Sec* Răspunderea dependenţei de acid
valproic. 732 Depolarizare. 680. 682 Dcpt hbcm. 792t. 793
Depresive. *Sec* Depresive ale sistemului nervos central
Tac de adâncime. 921
IXmiamfitoze. 231. 2.3lt agenţi topici pentru. 233-235
DES fiice. 779
Dcscncx .Vezi Undccylcmc acid
IXscrpidmc. 529 De.sfhirane. 486 Desipranutic cloridc. 517
Acetat de desmopresină (DD/WPk 846t. 847 Desogen. *Vezi*
Desagcsird
DewgcMrcl. 787f. 789
în contraceptive. 79li. 792t Dcsoiiide. 8O8f. 812
DcsOwcn. Ser Dcsoiiide Desoximetusonc. 8081. 812
Dcsuxyn. *Vezi* Metamfetamina IXsyrel. *Vezi* Trazodone
Detoxifiere, definiţie ot. 65 Dctromoramid, 739i U-
IX'ulcridc shift. 71. 721' Dexametazonă. 8001. 812
Dcxhrompheniraminc maleat, 709 Dexchlorphcniraminc
maleat. 708-70*1 Dcxcdnnc. Vezi Dextroamfetamina
Dcxfcnfluramină. 514
Dexpantenol. 888
IXxnvoxaiie. 445, 446
Dextroamfetamina. 512. 513
DcxiromcilHirphai). 739
metabolismul de. 86
IXMromcthorphan hidrobrotnidă. 753 Dwlromnramidc.
738. 739i
Dcxtrothy roxinc sodiu. 660 1X'/ocinc, 750
DHPG. 377-378
DiaBcta. *Sec* Glyburide
Diabet zaharat. 850-851
Dtabiiicsc. Vezi Clorpropamidă Diacetolol. 545. 546f
Diactie (morfina. 731. 733. 7331. 745
Diafcn, Ser Diphcnylpyrulinc clorhidrat Agenţi pentru
diagnosticare imagistică. *Vedea*
Radiofarmaceutice
Substanţe diamagnetice. 476 Diamicron. *Vezi* Glicla/.idc
Diamox. *Sec* Acclazolnmide
Diampromidc. 741
Diannbol. *Vezi* Methandrostenoloiic
Diaparvnc. Vezi clorură de Mcthylbcnzclhonium
Diapid *Sec* Lyprcssin
Diastază. 84(1'
Diastereomeri. 35
Diatn/oate. 481-482
Diazepam. 490-491 metaboliţi activi ai. 134-135. I35t ca
anestezic. 487 ca anticonvulsivant. 508 ca anxiolitic.
490-491 metabolismul de. 71,94, 101, 133
Diaziquoiie. 395
Dia/oxidc. 654-655
DibcnziKy ch »heptani. 711-712, 712f
Dihcn/.ociclohcptcnes. 711-712, 7l2f
Dibenzilina. .Srr Riennxybcnzaminc Dibromomaiuiilol. 395
Clorhidrat de dibucainc. 678. 690-693. 6921 DIC. Srr
Dacarhazine /WDichlorodiearbonamidinc. 224
DidikiRHsoproterenol (DCI), acid 541-542/»-
Dicblorosnliamoylbcnzoie. 224
Diclorfnamidă. 6O4f. 620
Diclofenac de potasiu. 759
Diclofenac de sodiu. 759
Dicloxacilină sodică. 3091. 311. *Ser ahu* Pcnicillinfsl
Dicodid. *Sec* Hydnxodow bitartrate Dieumarol. 667
Clorhidrat de diciclomină. 580
Didanozină. 380
Didrex. .Clorhidrat de Benzfetamina Ser Dicnestml, 777-
778. 778f. 781
Dieta, metabolismul medicamentelor ami. I3h. 132. 944-
945
Dietliylearbama/epme citrat. 265
Dielilendiamină. 265
Diclilpropion. 513
metabolismul, 1051
Dielhylsnlbcstrol ca anliiicophsiic. 434 cancer la
descendenţi şi. 779 metabolism ot. 77 preparate de.
780 ca sondă de similaritate. 56. 57t structura de. 778f
derivaţi de dictylstilbcstrol. 776-778. 7781' Dilferin. *Vezi*
Adapalcne
Diaeelat de dillorazonă. 8O8f. 812
Ditluean. .S'rr fluconazol
Ditlunisal. 757
Enzime digestive. 4
Digitala. 656
Glicozide digitale. 655-657
Digitoxină, metaboliţi activi ai. I35l
Digoxină. 656
Dihidrocodeină. 733. 733t
Dihidrocodeină biturtratc. 747
Dihi-drocodcinonc. 733. 733t
Inhibitori de dihidrofulatc reductază. 279 dezvoltarea de.
941 -942
Acid dihidrotohc. 409 -410. 410f Dihydromoqihme. 733.
733t Dihydromurphinonc, 733. 733t Dihy dromorfon. 745 -
746 Dihidropiridină, ca sistem de administrare a
medicamentelor. 1581'
Dihidrostreptomicii. 337 Dihidrolaehislerol. 878 5u-
Dihy<In)icsto.slen>nc activitate biologică a. 797. 798t
biosinteza. 769f. 770. 797. 802 metabolismul de. 797. 798f
m-Dihidroxibcnzcne. 222 Diiodohydruxyqnin. 261 Dilantin.
.Srr Fenitoina Dilaudid. S'rr Hidromorfon Dilouinidc furoat.
261 Diltiazem
ca aiitiaritmic. 642
ca vasodilatator. 629(, 630. 630f
Dimenhidrinat. 703
Dimcrcuprol. 264
metabolismul de. 126 Dimcrcapto-l-propanol (BAL),
metabolism 126
DinieUinc. *Sec* Brompheniramine Dimelliindenc maleat.
710
Dimcthisoquin. 694t
l •(2,5-Dimcthuxi-l-meihy Ipheny 11- 2- aminopropanc.
.Vezi STP
Dimethvlben/.ylammonuni clorură, analog de. 224, 2251
Dimethyl sulloxtde iDMSO) în screening high-throughput,
53-54 metabolism ol. 99. 109
Dimcihiliriplamină. 521
Dinoprost. 827
Dinopronona. 795. 7951, 829
Dinoprost trimcthanunc. 829 Diodoqnin. .S'rr lodoquiiH»!
Diovan. .Vezi Vnlsartan Dioxafeil butirat. 7?9t Dipanonc.
739t Dipcrodon. 694t Diphemanil melhykiilfmc. 585
Difenhidramină. 702 -703 metabolismul de. 85
Difcnidol. metabolismul de. 87 Difenoxilat. 7361. 737. 748
metaboliţi activi ai. I35t metabolismul. 109
Diphcntoină. .S'rr Phenytoin Diphenylpyraline
hydrochloride, 702. 7<M Diplnhcria toxoid. 2121. 214, 215
Dipivefrin. 532
ca prodnig. 145. I45f
Legături dipol-dipol. 3h. 33. 33f Diprivan. .S'rr I^opofol
Dipyridamol. 633
Dipyronc. 762t. 763
Dichinol. .Vezi lodochinol
Diraquin. .Vezi gluconat de chinidină
Bibliotecă regizată. 56. 61
Dirithromyein, 352-353 Disnkid. .S'rr Salsilatc
Dezinfectanti. 218-223. 218t clasificare a. 218. 2181
eficacitate a. evaluare a. 219 folosirea necorespunzătoare
a. 219 coeficient de fenol pentru, 221
Disomcr. .Srr Dexbronipheiiiraminc maleat Disupyramidc.
638 metabolismul, 85

Dispermin. *Vezi* piperazină Anestezie disociativă. 488
Tubul contort distal, reabsorbție de sodiu în. 599-600. 600f
Constanta dielectrica dependenta de distanta. 934
Disulfiram, metabolismul. 108. 114 Ditioglicrol. 264
Diucardin. *Vezi* Hidroflumetiazida Diulo. *Sec* Meioluzone
Diuretice. 596-620, (>01-620
secretie tubulara activa de. 601-602, 602f efecte adverse ale. 618-619 inhibitori ai anhidrazei carbonice (site I >.
603 -605. 604f. 619 combinație. 620 concentrație de. 601-602 pentru insuficienta cardiaca congestiva. 6)8-619 definiția lui. 596 doza de. 619-620 eficacitatea. 601 -602 activitate exlrarcnal a. 618-619 pentru hipertensiune arterială. 618-619 buclă (tavan înalt) (locul 2). 601. 610-616.
620
mecanism de actiune al. 601 pierdere de potasiu din cauza, 618-619 economisire a potasiului (locul 4). 616-618, 620 potența de. 601
preparate de. 619-620
acțiunea primară a. 596
proprietăți ale. 596
efecte secundare ale. 596
relatii structura-activitate ale. 602-603
thiazidc/thiazJde-like (site 3), 605-610. 606f.
606t. 607f. 608t, 619-620. *Vezi, de asemenea,* transportul de diuretice de tip Thtazide/thiazidc. 602. 602f
Diurexun. *Vezi* Xipatnide Diuril. *Vezi* clorotiazidă DMG-6-mctyl-6-deoxitetraciclinc tDMG-
DMOT). 348-349
DMG-mhiocyclme IDMG-MINO). 348 -349 DMSO. *Vedea* ADN de dimetilsulfoxid (DMSO).
alchilare a. 398-399. 399f antisens. 193-194
clonarea de. 164. 166-168
complementarv. în chimia combinatorie.
49 '
modelarea de. 920 recombinant. *Vezi și* ADN recombinant
tehnologie
prelucrare a. 172
producția de, 164. 168-169
replicare a. 162. I63f
sinteza de. 162. I63f. 192. 193
fosporilaiion tn. I54f. 1551' transcriere ul'. 162. 1631*
veziori pentru, 165-166. I66f
Hibridarea ADN-ului. 166 biblioteci cADN. 164,)64I ADN ligaze, 165. 860 ADN microarrays. 192-193. 448-449 sonde ADN. 192-193 ADNază, recunibinant. 185-186, 859t. 861
ADN lags, pentru biblioteci combinatorii, 52-53.
52(
tehnologia rDNA. *Vezi* Tehnologia ADN Rccumbinant virusuri ADN. 368t. 37()t. 372
Dobutamina. 535
metabolismul de. 125. 133 Dobutrex. *Vedea* Dobutamina Docetaxel. 425. 428 Dofetiiide. 64)
Dolcnc. *Vezi* clorhidrat de propoxifen Dolobid. *Vezi* Diflumsnl
Dolophine. *Vezi* metadonă DOM. *Vezi* STP
DON. 411
Doncpczil, 566
dezvoltarea. 943-944. 943f LD pa. ca sistem de administrare a medicamentelor, 157, 157f Dopamina. 524-547
receptorii adrenergici și. 527-528 biosinteza. 524-525. 524f stimularea ganglionară prin, 586, 5871 proprietăți ale. 524 livrare specifică site-ului. 158. I58f. 159
structura de. 524 ca simpatomimetic. 532 captarea și metabolismul uf. 525-527. 526f
Dupram. *Vezi* clorhidrat de Duxapram
D-selecție optimă. 58
Doral. *Vezi* Qunzepam
Doridcn. *Vezi* Glutetimidă
Doma.sc alfa. 185. 838. 839t, 859t. 861
Dorzolamidc. proiectarea de. 921 -922. 92lf. 922f.
942-943
Dozaj, afinitatea receptorilor și. 8
Dularem. *Vezi* Gudotcnitc meglumine
Puncte pe celuloză, în sinteză combinatorie.
50 .45f '
Prodrags dublu-estcr. 146-147. I48f
Helix dublu, mod) de. 920
Dovunex. *Sec* Cakipolrienc Doxacurium clorură. 591-592
Doxnphcne. *Vezi* clorhidrat de propoxifen Doxapram clorhidrat, 510-511 Doxazosin, 540-541,5411, 652
Clorhidrat de doxcpin. 517-518 Doxerealciferol. 879
Doxorubicină. 415. 422-423 Doxiciclină, 345t, 347-348 pentru malarie. 293. 293f
Sucinat de doxilamină, 702, 703
Dramaminc. *Vezi* Dimenhidrinat
Drixoral. *Vezi* t.-< +)-Pscudocphcdrinc
Drogenil. *Vezi* Flutumidc
Drolban. *Vezi* Dromo.stanolonc propionat
Dromoran. *Sec* Racemorphan
Drontustanulune propionat, 436
Dropcridul. 501
Dropcridul-fcntanyl. 738
Drospirenonă. 787f. 789
în contraceptive. 79II
Drotrecogin alfa, 185
Dragt s)
de abuz, 520
proprietățile acido-bazice ale. 9-17
activa metaboliții ai. 7-8
bioirunformarea de. *Sec* Metabolismul medicamentelor
dizolvarea uf, 3
reacții enzimatice și, 4
greu. 142
ideal. 3
lipofil. 31. 65
definirea lui. 65
rezistenta microbiana la. 301. 305-307, 335-336
procent de ionizare a. 15-16, I5f, 161
blana receptorilor. *Vezi* Interacțiuni medicament-receptor; receptoare)
recombinant. 175-191. *Sec*
Produse medicamentoase recombinate
livrare specifică site-ului de. 155-159, I57f-I59f '
moale. 142
sinteza de
paralel. 43. *Vezi și* Chimie combinatorie
serial, 43
vizarea de. 3-4 forme neplacute, promedicament pt. 145-146 Acțiunea drogurilor
studuru chimic und. 17-21. 28. 31-41 durata de. legarea proteinelor und. 6-7 izomerie und. 35-37, 35f. 361 predicție stanstică a, 17-26 Alergie la medicamente. *Sec* Alergy
Drug curieri, 155-159. I57f-I59f Livrare Dnig
transportatorii lor. 155-156. I57f-I59f uf medicamente recombinate, 175 site-uri specifice. 155-159. I57f-I59f
Design de medicamente. *Vezi, de asemenea,* Progresele în dezvoltarea medicamentelor în. 1-2 informații disponibile în. 55-56 conformații calculate în. 37-38 tehnici de clasificare în. 24-26 chimie combinatorie în. 26-27. 43-63.
Vezi alw Chimie combinatorie asistată de calculator. 27-41.919-945, Ser, *de asemenea,* flexibilitatea conformațională a designului de tragere asistat de computer și. 34-35. 34f căutarea bazei de date în. 39-40. 55-56.
930-933 de novo, 55 distributie medicamente si. 9 metabolismul medicamentelor în, 135 interacțiuni medicament-receptor și. 9. 27-37 *Sec de asemenea* Interacțiuni medicament-receptor diagrame energetice pt. 37 Analiza Free-Wilson in. 23. 26 de goluri ale. 17 teoria grafurilor in. 23-24. 24t. 25f variabile de identitate, 23 irafionale, 26 izosterism in. 40-41, 4II kils pentru, 37 Lipinski Rule of Five tn, 40. 55 mecanică moleculară in. 38 modelare moleculară in. 27-41 statistici multivariate în. 24-26 izomerism optic și. 35-37. 36f prezentare generală a. 1-2 studii QSAR în, 17-23. *Vezi și* QSAR studiază mecanica cuantică în. 38 rationul, 1-2. 919. 940 izolarea receptorilor și. 28 regresiun analiză în. 24 scenarii fur. 55-56 screening in. *Vezi* Screening statistical methods in. 17-26 stereochimie und. 31 -34. 32f, 33f.
35-37. 36f. 37f bazat pe structură. 55. 939-944 relația structură-funcție și. 17-21.
28 de biblioteci de substituenți în. 26-27 de selecție de substituenți în. 22-23. 23l. 25 de descriptori topologici in. 23-24. 24t training stabilit in. 25 wch site-uri pentru. 41 cristalografie cu raze X in. 37-38 Dezvoltarea tragerii. *Sec, de asemenea,* Drug design biotehnologie în. 160-162. 1621. 169-172.
A se vedea, de asemenea, Biotehnologie ADN inicroarrays in. 448-449 Proteumics in, 449 Distribuție Drag. 3-9 bltxid-bniin barier und, 5 drag metabolism and. 7-8 excreție și, 4f. 8 cu administrare intravenoasă. 4f, 5 mecanisme ale. 4f

modificare a. 9
cu administrare orală. 3-5. 41
cu administrare parenterală. 4f. 5-6
pK $_4$ și. 16-17 harpis placentar si. 6 legare de proteine in. 6-7 depozite de tesut si. 7 mecanisme de transport în. 4f. 5
Interacțiuni droguri-drog proiectare drag asistată de computer și. 944-945 pe bază de citocrom P-450. l30t. 131
inducția enzimatică în. 1301. 131
Excreția de droguri. 4f. 8
Interacțiuni drag-food. l3lt. 132 proiectarea medicamentelor asistată de calculator și. 944-945
Latctia de droguri. 142. *Sec, de asemenea,* Prodnig.s
Molecule asemănătoare medicamentelor, sinteza combinatorie a. 46-4«. 46f, 47f
Trageți metabolismul. 7-«, 65-135 acetilare in. 121-124. 1231'
vârsta și. 126-12« hidroxilare aromatică în. 69-74. 7()f. 72f. 74f. 93
conjugare tn. 8. 65-66. 65t. 111-126
de acid glucuronic. 112-115. I l2f-l l4f. H2t
de sulfați. 115-116
enzimele citocromului P-450 in. 66-69. 6«f. 691,91. 129-131. 1301
în proiectarea medicamentelor. 135
inducția enzimatică în. 1301. 131
inhibarea enzimei in. 131-132. 13 Efectul primului puroi în. 67 de alimente afectează. 13ll. 132
reacții de funcționalizare în. 65-66. 65t. 69-111
căi generale ale. 65-66, 66t
factor genetic» în. 129. 193
glutation in. 66. 73.9«. Hl. 117-121. ll9f
hepatic. 7-8. 66-6«
factori ereditari în. 129
hidroliza in. 109-111
de esteri si amide. 109-110
intestinal. 66. 67
acid mcreapturic in. 117-121 metilare in. 125-126. l26f
monoaminoxidazele in. 90-91
N-acciykiUon in. 93
factori nutriționali în. l3h. 132
privire de ansamblu asupra. 65
oxidare in. 69-103
de alcooli si aldehide. 99-101 al atomi de carbon alifatici și aliciclici. 81-84
la atomi de carbon alilici. 77-81 de moictici arumali. 69-74. 70f. 72f. 74f al atomi de carbon benzilici. 77. 77f al atomilor de carbon a la carbonili si imine. 81
în sisteme carbon-nilrogcn. 84-98
în sistemele carbon-oxigen. 84. 98 în sistemele carbon-sulf. 84. 98-99 enzime citocrom P-450 în, 66-69. 661. 68f. 69f
dezaminare in. 89 desulfurare in. 99 factori genetici in. 129 N-dcalchilare in. «5 O-dealchilare in. 98 de olefine. 74-77 rata de. 129
S-dcalkylalion in. 98-99 de tcriinry amine alifatice si aliciclice. 66-69, 66t. 68f. 69f
aromatizare oxidativă în. 101 dehalogenare oxidativă în. 101-103 dehidrogenare oxidativă în, 101 metaboliți activi farmacologic și. 134-135. I35t faza I reactii in. 65-66. 65t. 69-111
reactii de faza II in. 8. 65-66. 65t. 111-126 de prodroguri. 142-144. l43f. l44f
stereoselectivitatea produsului in. 103. 132-133 de amestecuri neemice. 132 de produse medicamentoase recombinate. 175 reducere în, 103-109
de aldehide și cetone carbonili. 103-107
de compuși nitro și azoici. 107-108 rcgioscIcctivitate în, 133-134 diferențe de sex în, 129-130 locuri de. 66-67 la fumători. 131 specii și diferențe de tulpini în. 128-129
aspecte stereochimice ale. 132-134 stereoselectivitatea substratului în. 132 Metaboliți medicamentoși activi farmacologic. 134-135. I35t toxic de. 65
Compartimentarea medicamentelor. 18-21, l9f sistem n-octanol/wntcr și. 19-20 coeficient de partiție și 19-21
Interacțiuni medicament-receptor. 3, 8-9. 27-35 aciivc-sitc-directcd inhibiție ireversibilă în, 29 acțiuni agoniste/untagoniste și. 28-29 răspuns biologic în. 29-31. 3 Dacă se leagă în. 29-31. 3Dacă imagini computerizate ale. 922, 922f design de medicamente și, 9 eficacitate și, 572 flexibilitate în. 28. 34-35 grupuri funcționale în. 28 activitate intrinsecă și. 572 structura moleculară și. 31-41 izomerie optică și. 35-37 Paton rale teoria de. 572 conformatia proteinei si. 2« gama de. 2« asimetria receptorilor si. localizarea receptorului 35-37 și. 28-29 proprietățile receptorului și. 27-29, 29f. Stt *de asemenea* Rcccptorts) efecte secundare si. 9 stereochimia de. 31-34 variabilitate in. 28-29 screening virtual pentru. 55
Agenți patogeni rezistenți la Drng, 301. 305-307. 335-336
Screening antidrog. *A se vedea, de asemenea,* proiectarea medicamentelor asistată de computer a agenților anuncoplastici. 392-394. 393f automatizat. 1 biotehnologie in. 170-172. l73f expresie heterologă și. 170-172. !70t de randament mare, 26-27. 40. 401. 43. 53-54, 54f test de formare de colonii de tumori umane pentru. 394 aleatoriu. 1-2 gene reporter în, 171-172 virtuale (in silico). 54-55. 56. 419. 919 modele xenografe pt. 394 DTIC. Ser Dacarbazine DTIC-Domc. *Sec* Dacarbazine DTP vaccin. 212t. 215 Ulcere duodenale. 718-719 Dumbohn. Sec Nandrolonc Durucilfin. *Sec* Penicilină G procainâ
Durata de acțiune, legarea proteinelor și. 6-7 Duricef. *Vezi* Cefadroxil
Dutustcride, 802-803. 8021. 8O3f
Dyazidc. *Vezi* Triamtcrcnc-hydrochlorothiazidc Dyeloninc clorhidrat. 694t Coloranți. 227-228
sulfonamidă azoică. 269
Dymelor. *Vezi* Acelohcxamtde
Dynabac. *Vezi* Diritromicină
DynaCirc. *Vezi* Isradipinc
Dyrcnium. *Sec* Triamterene
Disritmii. 634-636

E
E-64.447
E2O2O. 566
EA 713. *Sec* Rivastigmină
Ipoteza Basson-Stedman. 530. 530f
Boala somnului din Africa de Est. 260 Echinacea. 905-907
Ecliinoeanadins. 246 Echothiophale iodură. 569 Azotat de econazol, 241
ED^ 17
Edecrin. *Vezi* Acid etacrinic
Clorura de edrofoniu. 567
EES. *Vezi* Eritromicină etilsuccinaic Efavircnz. 383-384
Effexor. *Vezi* Venlafaxină
Efloraitine. 262-263
Efudex. *Vezi* 5-Fluomuraci!
Eicosanoid(i)
aprobat pentru uz uman. 827-828 activități biologice ale. «20. «22t biosinteza. «18-822. «l9f. 820f în dezvoltare clinică. 824t-825t. 829 proiectarea și dezvoltarea de. 823-825. 824t-825t
descoperirea și dezvoltarea. 818 acțiunea medicamentului mediată de. 822 metabolismul de. 821 f, 822 modificări ale. 823 oftalmic. 823. 828 de uz veterinar, 828-829
Receptori eicosanoizi, izomeri 825-827, 826t *E.* 32. 32f
Elavil. *Vezi* Amitriptilina
Electroliți, reabsorbția renală a. 596-601. 597f-600f
Radiația electromagnetică. 454
Dezintegrarea captării electronilor. 456
Analiza populației de electroni. 939
Electron volt. 454
Elcctrospray ionizare. 52
EmcyL S« Estramustina
Emetină. 261-262
Empinn. *Vezi* Aspirina
Emprostil. 824t
E-Micina. Ser Eritromicină
Enalapnl. 646. 647f, 647t
ca pnxlnig. 5
Acid enalaprilic. 5
Enbrel. *Sec* Factor de necroză tumorală, recombinant
Encloinifen. 781
Codificare, pentru biblioteci combinatorii. 52-53, 52f. 52t
Endocitoza. virale. 371
Cancer endometrial, estrogeni și. 779, 787
Endometrioza. 801
Endoncurium. 680. 680f
Endorfine, 744. 843-844
Factorul contractant endotcfium-dcrivcd. 552 Factor de relaxare derivat din endoteliu, 552 Enduron. 620
Diagrame energetice. 37. 37f

l'jicrgy minimizare. 929-930. 934
Termeni energetici, în mecanica moleculară. 38 Enflurane, 486
Engcrix-B. *Vezi* vaccinul împotriva hepatitei B
Enisoprost. 824t
Enkefaline, 744. 843 - 844
Enoli, glucuronidarea, 114
Enoxacina. 248. 248t, 249
Entamoeba histolytica, 259-260
Entocort. *Ser* Budesonide
Enzactin. *Sec* Triacetin
Enzimă(e). 835-840
  activitatea catalitică a, 835-837. 836f. 837f clasificare a. 838
  conformatie a. 835
  definirea lui. 835
  flexibil. 835
  eterogenitatea ot. 169
  teoria potrivirii induse pentru. 835 produse. 838-840. 839t proenzime şi. 837 recombinant. 183-186
  secretia de. 838
  specificitatea, 836
  .structura şi funcţia, 835-837. 8361'. 8371'
  sinteza de. 837-838
  zimogene şi, 837
Inducerea enzimatică. 130t. 131
Inhibarea enzimatică. 131-132. 835
Complexe enzimă-substrat, 835, 836
Eozinofile. 198
Eovist. *Sec* Acid Gadoxelic
Efedra. 905.911-912
Efedrina. 538. 538t
  metabolismul de. 107
Anestezie epidurala. 687. *Vezi şi* Anestezice locale
Epilepsie. 503-504
Epinefrină. 524-547
  receptorii adrenergici şi. 527-528 biosinteza. 524-525. 524f în anestezie locală. 688
  livrare oculară a. 158
  forme promedicamente ale. 145. l45f. 158
  proprietăţi ale. 524
  structura de. 524
  ca simpatomimetic. 532
  asimilarea şi metabolismul. 525-527, 526f
Epincurium. 681
Epirubicin, 416
Epitcslostcrone. relatii structura-activitate pt. 798-799. 798t
Epitctracicline. 342, 344
Epitopi, în chimia combinatorie. 43. 62
Întârzierea epitopului. 169
Eplcrenona. 619. 815
Epoetină ulfu. 177-178. 859l. 862-863
Epogcn. *Vezi* Epoetină alfa
Epoprostcnol. 823
Hidraze epoxidice. 73
Epoxizi, formare de. 74-77
Eptifibatide, 634
lûļiianil. *Vezi* Meprobamat
Conformaţii ecuatoriale. 931. 932l
Potenţial de echilibru. 682
Equilin sulfat de sodiu, structura de. 777f Eqvalun. *Srr* Ivermectin
Disfuncţia erectilă. 29
Ergocalciferol. 875
  preparate de. 877-878
Ergosterol. 877
  în membrana lipidică. 231. 232f Erypar. *Vezi* Stearat de eritromicină EryPed. *Sec* Eritromicină ctilsuccinatc
Eritritil tetranitratc. diluat. 625t. 626 Eritrocină. *Vezi* Eritromicină
Eritromicina. 300l 349-351
Estolat de eritromicină. 350
Eritromicină ctilsuccinatc. 350
Gluceptat de eritromicină. 350
Lactobionat de eritromicină. 350
Stearat de eritromicină. 350
Eritropoietina alfa. 177-178. 862
*E** (parametrul steric al lui Taft). 21
Salicilat de eserină. 548
Esidrix. *Vezi* Hidroclorotiazidă Eskalith. *Vezi* carbonat de litiu Eskazole. *Sec* Albendazol Esmolol. 544. 545f
Esomeprazol magneziu. 722. 723t. 724 Esurubicin. 416
Esteri
  hidroliza de. 109-110 ca promedicamente. 144-149. 145f-149f
Estradiol. 775. *Sec. de asemenea* Estrugen(i) biosinteza. 769f. 770. 783. 783f metabolism al. 775. 776f preparate de. legarea la receptorul 779-780 a. 782 solubilitatea de. 77O(structura de. 777f
Benzoat de estradiol, solubilitate de. 770l Estradiol cipionat. 793-7W, 793t Estramusline. 437
  ca antineoplazic. 434
  ca prodrog reciproc. 142-143. l43f
Estratab. *Sec* Esimgcn(e)
Estriol. 775. *Sec, de asemenea,* metabolismul estrogenului(ilor). 775. 776f preparate de, 780
  structura de. 777f
Estrocilc, *vezi* Estramusline
Estrogen(i). 775-785 anticstrogcns. 781-783, 78lf ca antineoplazic. 433 inhibitori de aromatază. 783-785. 783f, 784f biosinteza. 7691*. 770, 775 pentru cancerul de sân. 779 riscul de cancer mamar şi. 43 3-434. 783 conjugat (equin). 775, 776. 776f, *Till* preparate de. 780
  în contraceptive, 779. 790-794. 791t-793t derivaţi de dietilstilbestrol. 776-778. 777f endogen. 775-776
  cslerificat. 776. 7771
    preparate de. 780 în terapia de substituţie hormonală. 779. 787.
    796-797. 796t. 797f metabolism al. 775. 776f
  fitoestrogeni. produse 778f. 779-781 pentru cancerul de prostată. 779 piridoxină şi. legarea receptorului 893 a. 777 modulatori selectivi ai receptorilor de estrogeni. 781-783. 78 Dacă este steroidian. 776. 777f-778f
  clase structurale de. 776-779. 777f structura de. 777f
  utilizări terapeutice pentru, 779 metabolismul triptofanului şi. 893
Antagonişti ai receptorilor de estrogeni. 781-782. 78Dacă
Receptori de estrogeni, 773
Terapia de substituţie cu estrogeni. 779. 787, 796-797, 7961. 797f
Estrone. 775. *Vezi şi* Estrogcn(s) biosynthesis of. 769f. 770. 783. 783f metabolism al. 775. 776f preparate de. 780 structura de. *Până*
Estruniute. *Sec* Cloproslenol sodic Etanercept. *Vezi* Factor de necroză tumorală, recombinant
Acid etacrinic. 613-615. 6l4f. 620
  metabolismul de. 120
Etanibutol. 254. 256
Etanol. 219-220. *Vezi şi* Alcooluri
  deshidratat. 220
  intoleranta la. legate de cefalosporine. 325
  mecanismul de acţiune al. 684
Etanolminele. 702-704
Etclorvinol, 495
Etinilestradiol. 780
  ca antineoplazic. 433
  în contraceptive. 79lt-793t. 794 metabolismul de. 70
  structura de. 777f
Etinilestradiol 3-metilcnc. structura de. 777f
Etiodol. 482. 482f
Etionamidă. 254. 255
Ethmoz.inc. *Vezi* Morictz.inc
Etohcptazina. 737t, 738. 748
Clorhidrat de etopropazinc. 585-586
Etoxuxximidă. 506
  metabolismul de. 82
lăhotoin. 505. 5O5t
Etranc. *Sec* Enflurane
Etril. *Sec* Stearat de eritromicină
Etil 4-aminobcnzoaic, 678
Alcool etilic. 219-220
Clorura de etil. 690
Etilendiamine. 704-706
Oxid de etilenă. 220
Elhylmorplunc. 733t
Etilol. *Vezi* Aniifosline
Elhylparabcu. 229
Etil p-hidroxibcnzoatc. 229 l7(r*Eihyheslosierone. 798t 2-Ethyllhioi.sonicotinuniide. *Vezi* Etionamida
Elhynodiol diacctatc, 787f. 789
  în contraceptive. 7911
Etidocaina. 690-693. 692l
Etodolac. 760
Etoniidat. 487-488
Etonitazen. 741
Etonogcstrel. 787f. 789. 793t. 794
Etoposid. 426
Etozolina. 615-616. 6l5f
Etretinat. 873-874
  timpul de înjumătăţire al. 6
Eucainc. 677. 677f
Clorhidrat de eucutropină. 580-581
Hubex. *Sec* Rutamidc
Eugenol. 222
Eulcxin. *Vezi* Flutamidă
Euprocină. 694t
Eurnx. *Vezi* Crotamiton
Eutamidă, 261
Evista. *Vezi* Raloxifen
Exalgin. 760. 76lt
Urografia excretorie. 478
Exelderm. *Vezi* nitrat de sulconazol
Exelon. *Vezi* Rivasligminc
Excmcstanc. 438, 784, 7841'. 785
  ca antineoplazic. 435
Exna. *Setaţi* Benztiazidă
Suspensie extinsă de insulină zinc. 851. 85lt. 852t
Ochi. livrarea medicamentelor către. 158

F
Factorul Vila, recombinant. 665
Factorul VIII. 664t. 665, 863

recombinam. 167-168. 184-185, 665, 859i. 863
l-actor IX, recombinant. 185. 665
Famciclovir. 378
Famotidina. 7l9f, 720t, 721
Fanstdar. *Sec* Sultadoxmc-pyrimelhaimnc Fareston. *Sec* Toremifcnc
Inhibitori de Famesil transferază, 440 Fascicule. 680, 680f
Faslodex. *Vezi* Fulvestrum
Fclbamate. 507
Fclbatol. .Sire Fclbamate
Fcldcnc. *Sec* Piroxicam
Felodipinc. 631
Fclypressin, 688, 847
în anestezie locală, 688
Femarn. *Vezi* Ixtniznle
Femhn. *Vezi* Terapia de substituţie hormonală Femstat. *Vezi* nitrat de bliloconazol femura. Ixtrozol aer
Clorhidrat de fenfluraminâ. 513-514 Fenofibrute. 660
Fenoprofen. metabolismul de. 114
Rnoprufen calciu. 759
Citrat de fentanil. 737t. 738. 741. 748
Fentanil-droperidol. 501
Feridex. *Sec* Ferumuxides Ferrixan. 477 Ferohemoglobm, 858 Substanţe ferromagnetice, 476 Ferumoxidi, 477
Feruinoxtran. 477
Feverfew. W7-908
Fexofenadină. 9. 712-713
Fibrinogen, 663. 664. 664f, 664t, 66 5
Receptor de fibrinogen. 633 -634
Blocuri de câmp. 687. *Vezi şi* Local anustlHMics Filgrastim. 178-179, 430, 433. 859l. 863 Test de filtrare, în screening de mare randament, 54, 54f
Finasteride, 802-803. 8O2f. 8O3f
Efect de primă trecere. 7. 67
Uleiuri din ficat de peşte, conţinut de vitamina A. 868t, 869
Regula celor cinci atomi. 557
Flagyl. *Vezi* Metronidazol FLAMP. *Vezi* Hudarabine
Flavopcridol. 439 Flavoproteine. 890-891 Flaxedil. *Vezi* Gallaimne triethiodide Hecatnide acetate, 640
Conformaţie flexibilă. 34-35. 34f. 930-931 floculare. 175
Flolan. *Sec* Epoprosteno) Flomax. *Vezi* Tumsulosin
Honasc. *Vezi* propionat de fluticazonă acetat de florinei . *Vezi* acetat de fludrocortizon Floropryl. *Vezi* IsoHuorphuic
Hovcnt. *Sec* propionat de fluticazonă Floxin. *Sec* Ofloxacin
Roxuridină, 413
Flucinom. *Vezi* Flutumide
Fluconazol, 244
Flucitozină, 235. 235f
Hudara. *Vezi* Hudarabine
Fludarabinc. 405. 412
Acetat de fludrocortizon. 8071, 809t. 811
Flugercl. *Set* [1] Flutamidă
Hukes. 265
Flutnadinc. *Vezi* Rimantadine
Humazcnil. 487. 489
Flunisolide. 812. 814. «14t
Fluocinolonă, 809t
Huocinolon acetonid, 808f. 809t. 812
Fluocinonidă. 809i
Produse radiofarmaceutice cu fluor. 468
Fluorbutirofenoni. 500 -501 5-fluorocilosm. 235. 2351'
Htiorometholone. 810, 8111, 812 Huor-Op. *Vezi* Huorometolon Fluoroplex. *Vezi* Muoroscopie 5-Hu<Mouradl. 454, 455f 5-Huorouraeil. 405-407, 4061. 412-413 date de screening pentru, 3931
Faze fluore, complementare, în chimia combinatorie, 49
Huoroxidină. 406 Huothanc. *Vezi* Halothane Fluoxetine. 518
Fluoximesteron. 7991, 801 Clorhidrat de flufenazină , 4991. 500 Flurandrcnolidă. 812 activitate relativă ol. WWi
Hurazepam, 492 metabolismul. 94 Flurbiprofen. 759
Fhiroxcnc, metabolism ol, 77 Flutamid. 436-437. 801 -802, 8021 ca antineoplazic. 434
propionat de fluticazonă. 812. 814, 81-11 F'luvasuitm. 663
Fluvestram, 781, 78lf Fluvoxaniine, 519 FML. *Vedeţi* biblioteca concentrată pe Huorometolon. 56, 61 Folacinc. -Vezi Acid folic Antagonişti ai folicului, 408-410, 4101
Coenzime folic, sulfonamide şi. 270 271, 27lf-273f
Inhibitori ai folat-reductazei, suloiunide şi. 275
Acid folic. 896 -898 surse alimentare de. 896 descoperirea de. 896 nwialwlisni ul'. 896-897 vitamina Bj. şi, 896-897
produse. 897- 898 structura ol, 896
Antagonişti ai acidului folic, 897 Derivaţi ai acidului folic, antineopkistie. 408-410, 41 Of
Hormonul foliculostimulant iFSHl, 774 -775. 7 74f, 841. 844
recombinant, 176
Follistim. *Vedea* Folitropin beta Follitropin alfa, 177
Follitropin beta. 177 Folvite. *Vezi* Fomocuină acid folic, 694t
HxxJ-interacţiuni medicamentoase, 13h. 132 design medical asistat de calculator und, 944-945 Foradil. *Vedea* Formaten»!
F'orimc. *Vezi* Isollurane
Metode de câmp de forţă, 923-929. *Ser de asemenea* Modele de proiectare a medicamentelor asistate de calculator cu bile şi arc şi. 923 -925 Legea lui Coulomb şi. 927, 927f termeni încrucişaţi şi. 929 unghiuri de torsiune eclipsate şi, 928 seria Fourier şi, 928 aproximare armonică şi. 925 concept necorespunzător al unghiului de torsiune şi. 926 Potenţialul Ixnnard-Joncs şi. 926 MM2 câmp de forţă şi, 927 MM3 câmp de forţă şi. 925-926, 927 MM4 câmp de forţă şi. 925-926 MMbW câmp de forţă şi. 925-926 în simulări de dinamică moleculară, 933-939 curba Morse şi. 925, 925f ecuaţii pătratice în, 924- 925 rotaţie restricţionată şi. 928
unghiuri de torsiune eşalonate în, extinderea seriei 928 Taylor şi. 925 Forhistul maleale. *Vezi* Maleat de diinelinden Soluţie de formaldehidă. 220 Formalină. 220 Fomiauilid. 760, 76h Formestanc. 784, 784l, 785 FonnoteruL 536-537
N-Fonmhc(rahydn»acid folic. 410. 4101 Fortaz. *Sec* Ceftazidime .sodiu Foscamet sodiu. 379 Foscavir. 5<r
Foscamet sodiu Fosfomycin trometamina, 363-364
Fosinopril Mxlitin». 64871. 2'>6i 297-298, 2971 Reacţie Ugi cu patru componente, 49, 5l)f Spectroscopie în infraroşu cu transformată Fourier, în ciwniiMry combinatorie. 51
Calcule de penurbaţie de energie liberă (HiP). 934-935. 934f
Free-Wilson analysis, 23. 26 Frog venins, 835 Ftoralur. *Sec* Tegafui Full salol. 755 Fulvesiram. 7811. 783 Fumagilin, activitate amineoplastie a. 447 l'unctional expression cloning. 166-167. 167t Genomica funcţională, 192, 1921
Reacţii de funcţionalizare, în metabolismul medicamentelor. 65-66. 65t. 69-111
Fungaeetin *Vezi* Tnacctin
Infecţii fungice cutanate. 231, 23 h. 2321 ugenls de actualitate pentru, 233-235 oportuniste. 230-231
subcutanat. 231.2321 superficial. 231, 2321 sistemic. 230, 232l răspuns tisular la. 231-233
Fungizone. *Vedea* Amfotericina B Furaein. *Sec* Nitrofumzone Furadantm. *Vezi* nitrofurantoin furanudă *Vezi furoat* de diloxamdă Furazolidonă. 252. 253 Furosemid, 269. 610-613. 61 Dacă. 620 Fnroxonc. *Vezi* Furazolidonă
Proteine de fuziune, 168-169 în screeningul medicamentelor. 172

G6PD. malarie şi. 283. 288-289
GABA, 485. 489
$GAHA_A$. 485, 489
pentru anticonvulsivante, 504
lor anxiolitice, sedative şi hipnotice. 488, 489
pentru anestlicii generale, 485
Gabapentin. 507
Gabitril. *Vezi* Tiugabine
Gadobenuie meglumine. 477
Gudobmrol. 476
Gadodiamidc. 476
agenţi de contrast gadoliniu, 476
Gadopcmelat diineglumină. 476
Giidotcratc meglumine. 476
Gudoteridol. 476
Gadoversetamidă. 476
Gadovist. *Vezi* Gadobutrol
Acid Gadoxc, 477
Galantamina, 567
Trietiodură de galamină. 591. 592-593
Azotat de galiu, 430. 432
Produse radiofarmaceutice cu galiu. 468
Gametocite. *PkixnuHlium.* 284
Cameră cu scintilaţie gamma, 458-460. 458f. 459f
Gamophen. *Vezi* Hexachlorophcne Ganalol. *Vezi* Sulfameiluixazol Ganciclovir. 377-378
Agenţi de blocare a ganglionilor. 586-589
depolarizante. 587-588 competitiv nedepolarizant. 587-588 nedepolarizante necompetitive. 588-589
efecte specifice organului de. 587. 587t
Stimularea ganglionară, 586-587. 587f
Gunite. Vezi nitrat *de galiu*
Garamicina. *Vezi* gentamicina
Usturoi. 910-911
Enzimele gastrice. 4
Peptidă inhibitoare gastrică. 855
Mucoasa gastrica, secretie acida prin. 718, 7|8f
Ulcere gastrice, 718-719
Gastrin. 854
Hormoni gastrointestinali. 854-855
Studii gastrointestinale, 480-481, 480f
Gastrointestinal met
în distribuţia medicamentelor. 3-5. 4f
inferior, eliberarea medicamentelor lo. 158
Kauche . 32. 33
boala Gaucher, 186
Funcţii de tip gaussian. 937
Proteine care leagă PIB-ul. 550. 552
gelatina. 834. 834t
Film de gelatină, 834
Burete de gelatina. 835
Gelfilm. *Vezi* film de gelatină
Gclloam. *Vezi* Burete gelatină
Gemcitabină. 407, 413
Gemeprust. 824t
Gemfibrozil. 659-660
Gcnituzumab ozogaimcin, 189 ca aniineoplastic. 443
Gvinzar. *Vezi* Gemcitabină
Baza de date GenBank. 160. l6lf
Gen, metabolismul medicamentelor şi, 129-130
Genc(s), 162
clonarea, 164. 166-168. *Vezi, de asemenea,* Cloning
reporter, în screening-ul de droguri, 171-172
Exprimarea genelor. 167-168 oligonucleotide antisens şi. 193-194 definiţia de. 192 heterologă. 168 proteomica si. 193 în tehnologia ADN recombinant. 167-168
Sisteme de expresie genetică. 167-168
Anestezice generale. 485—488
inhalator, 486-487 intravenos. 487-488
Bibliotecă generică. 43. 44f
Gcnestcin. 438
Terapia genică, 194
Algoritmi genetici. 58, 61. 933
Clonarea genetică. Str Clonarea
Inginerie genetică, 162-166. *Sec, de asemenea,* Biotehnologie; Tehnologia ADN recombinant .pasi in. 858-860
Factori genetici, în metabolismul medicamentelor. 128-129. 193
Translator de gene. 194
vectori în. 165-166. l66f, 168
Genislein. 778-779. 778f
Biblioteci genomice. 164. l64t
Gcnnmics. 191-193
bioinformatica si. 191-192
micromatrice ADN şi. 192-193 în dezvoltarea medicamentelor, 448-449 funcţionale. 192, 192f
Gentamicină, 340 inactivare a. 336
Genţiană violet. 227
Geucilină *Vezi* Carbenicilină indanil sodiu Izomeri geometrici, 32 Gcnpcn. *Vezi* Carbenicilin disodium Germ cells, transgenes in. 194 Germicide. 217-223. 218-223. 2181 clasificare a. 218. 2181 eficacitate a. evaluare a. 219 folosirea

necorespunzătoare a. 219 coeficient de fenol pt. 221 Giardioza. 260 *Ginkgo hiloha.* 912-913 Ginseng. 913-914 Gia, 883-884. *Vezi şi* acid o-carboxil-glutamic
Domeniul Gia, 883
Receptorii muscarinici glandulari. 552
Coturi de sticlă, în chimia combinatorie. 49. 60 Glecvec. *A se vedea* Imatinib Glial culls. 679 Ghcluz.idc, 670 Glimcpiride. 670 Glipizide. 670 metabolismul de. 82
Minimum global, calcul de. 37 Globin zinc suspensie de insulină. 85lt. 852. 852t Globuline, 833t Umplere glomerulară. 596-601. 597f-600f Glosar, de chimie combinatorie. 60-63 GlucaGen. *Vezi* Glucagon, Glucagon recombinuni. 853-854 recombinant, 175
Glucocorticoizi). *Vezi şi* Stcroid(i) ca anlineoplaMics. 435
activităţi biologice ale. 806 biosinteza de. 768-770. 769f. 804-805.
804f contraindicatii lo. 810 deficit de. 805
activitatea inuiiuuosupprcssanl a, 806 inhalat, 813 - 815 metabolismul. 805. 8O5f cu retenţie moderată de sare la lnw.
807-808. 8O7f-8O8f. 811 modificări ale. 806-807.
806i oftalmic. 810-811. 81 Dacă produse. 807f-808f, 811-815 activitate relativă a, 809, 809t rezistenţă la, 806 clase structurale de. 806-809 relatii structura-activitate pt.
807f-808f, 808-809. 809t structura de, 8O7f conicitate de. 810 utilizări terapeutice ale. 810 topic, 809-810, 809t cu retentie de sare foarte kw-tu-absenta. 808-809, 811-8)2
Receptori glucocorticoizi, 773 Glucofag. *Vezi* Metformin Glucosc-6-fosfatază dehidrogenază, malaria şi. 283. 288-289 Metabolismul glucozei, insulină in. 850 «-Inhibitori de glucozidă, 672-673 Promedicamente glucozide. 158. l59f Glucotrol. *Vezi* Glipizide Glucuronidare. 112- 115, 1)2(1141, l12t Glutamina, conjugare uf. 116-1)7. 116f Glutaraldehidă, 220-221 Glutation
toxicitatea acetaminofenului şi, conjugarea 96-98 a. 117-121. ll9f in drag meiabolism. 66. 73. 98. 111.
117-121, 1191
Glutation S-transferuză, recombinant, 169 Gluteline, 8331 Glutetimidă, 495
metabolismul, 82
Gliază. *Vezi* Glyburide
Gliburidc. 670
Glicina, conjugarea lui. 116-117. l16f
glicoproteinele P. în rezistenţa la tragere, 392
Glicopirolat. 581
Glycyeiincs. 348-349
***Glycyrrhiza yluhra* var. *ivpicu* (dulce dulce). 916-917**
Gli-oxid. *Vezi* soluţie topică de peroxid de carbamidă
Glysel. *Ser* Miglilol
GnRH. 774
GnRH , cu aniandnigeni. 801
Gonadoliberin, 841
Hormoni gonadotropi. 844-845
Hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH). 774. 7741. 841
Gonadotropine. 773-775. 774f
Gonal-F. *Vedea* Folitropina alfa
Guserehn, 437
cu aniandrogcns. 801
Receptori GPIIB/IIIA, 633-634
proteine G. 550. 552
în viziune. 871
G-quadriplcxcs. 448, 4481
GR-175737. 728-729. 729f
Gramicidină. 359-360
Bacili Gram negativi, rezistenti la medicamente. 301. 305-307. 335-336
Factor de stimulare a coloniilor de granulocite, recombinant. 178-179. 863
Factor de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage, reenmbinant. 179
Granulocite. 197. l98f. 200
Interacţiuni grapefruit-medicament. 1311. 132
Teoria grafurilor, în design drag. 23 -24. 241. 24t lista GRAS. 9(4-905
Sindromul bebeluşului gri. 115. 126
Căutare în grilă. 932
Grifulvin. Str Gnscofnlvin
Grisactin. *Vedea* Griseofulvin
Griseofulvin. 238. 300t
Gris-PEG. *Vedea* Griseofulvin
Hormonul de creştere. 844 recombinant, 168, 175-176
Receptorul hormonului de creştere, clonarea. 172
Factorul de eliberare a creşterii, 841
Funcţii GT. 937
Proteine care leagă GTP, 550. 552
Acetat de Guanabenz. 534. 653
Giuinadrel, 529. 651
Guanaznle. 428
Guanthidină, 529, 650
Tiionosulfat de guantidină, 651,65 lf
Clorhidrat de Guunfacinc, 534, 653
Guanina, alchilarea, 398. 399. 399(
Proteine care leagă guanozin difosfat (GDP). 552
Guanozin monofosfat (GMP), în relaxarea muşchilor netezi.
2Mf. 623-624
Proteine care leagă guanozin trifosfat (GTP). 550
G-Wcll. *Vezi* Lindane
Gyne-Lotnniin. *Vezi* Clotrimazol

H

Hl receptori. 698
Receptorii Hj. 698-69*)
antagonişti ai receptorilor Hj. 727-730
Salut receptori. 699. 727
receptorii H4 . 699
acizi HA. 15-16. 16t
***Haemophilus influenzae* . 2121. 214**
Halazepam, 491
Halazone, 224

Halcinonidc. 8081. «12 Halcion. *Vezi* **Triazolam Haldol.** *Sec* **Haloperidol Halfan.** *Vezi* **Halofanlrine Halucinogene, /3-umilamino. 520-521 Propionat de halohclasol, 8081'. 812 Halofanlrine. 293-294. 293f. 2961 Gericide care conţin halogeni. 223-224 Haloperidol. 501 Haloprogin. 234 Halotestin.** *Vezi* **Fluoxymcstcronc Hakxex.** *Vezi* **Haloprogin Halotan. 486**
metabolismul de. 101
constanta lui Hammett Ob). 21. 2ll
Spălarea mâinilor, importanţa. 218-2)9
Droguri grele. 142
Aproximare armonică. 925
Simulări armonice. 935
Limita Hartrcc-Fock. 938 Ecuaţia Hartree-Fock-Roolhaan. 938 Funcţia de undă Harttee-Fock. 937 Boală cardiacă, ischemică. 622-623. 623f Hcctorol. *Vezi* **Doxcrcalciferol**
***Hedeoma pulegeoides* (pennyroyal). 915** ***Helicobacter pylori.* 719**
Helixate. *Sec* **Factorul antihemofil. recombinant**
Infecţii helmintice. 264-265
Celulele T helper. 200
Hcmabate. *Vezi* **Carboprost trometamina Hematopoieza. 177. 178f. 197. 198f citokine în. 177, 178f**
Factori hematopoietici, recomhinanţi. 862-863
Factori de creştere hematopoietică. 177. 177t recombinant. 177-179. l77t
Hemoglobină. 857-85«
Hemoglobina C. malaria si. 283
Hemofilie, factori de coagulare recombinanţi pentru. 167-168. 184-185
Hemofilia A. 665
Hemofilia B. 664
Hcmophil M. *Vezi* **ecuaţia Henderson-Hasselbalch factor antihemofil. 13 Ansa lui Henle, reabsorbţia sodiului în. 598-599. 599f**
heparină
endogene. 665 farmaceutic. 667
Vaccin împotriva hepatitei A. 211-213. 2121
Vaccinul împotriva hepatitei B. 186. 212t. 213. 859t. 860t
Vaccinul împotriva hepatitei C. 213
Vaccin împotriva hepatitei E. 213 Hepatocarcinogcnicitate. de amide. 96 Hepatotoxicitate
de acetaminofen. 96-98 de bromobenzen. 73-74
HertXs)
definirea lui. 905
ca aditivi alimentari. 904-905
Medicamente din plante. 904-917 ingrediente active din. 905 falsificarea. 905 recurs al. 904 pentru cancer. 424-428. 915 chimie de. 905 clasificare a. 904 proprietăţi ale medicamentului. 905-906 GRAS list und, 904-905 istoric perspective on. 904 puritate de. 905 regulament de. 904-905 standardizare a. 905 tipuri de. 906-917
Herceptin. Vezi Trastuzumab
Heroina. 731. 733. 745
Herpesvirusuri. 370t, 372
Hcrplcx. Vezi Idoxuridină
Hetacilină. ca prodrog. 143-144. l44f
HETE-uri. 820. 822l
Hctrazun. Vezi dietilcurbamazepină citrat
Hcxachtorophcne. 221-222 Acid 2,4-hexudienoie, 230
Hcxaetiltetrafosfat (HTEP). 569-570
Hexahidropirazina. 265 Hcxalcn. Vezi Altrclumine
Hexalgon. 739t
Hexametoniu. 588
hexametilentetramină. 253
Hexametilentetramină mandelat, 253
Hexametilmelamină. 429
Clorura de hexamelil-p-rosanilină. 227 Hexobarbitul. metabolismul de. 80. 94. 109 diferenţe de specii în. 129 clorhidrat de Hcxylcuinc. 69ll Hexilrcsorcinol. 222-223
Vaccin Hib-CV. 214
Hibiclens. *Vedea* **Gluconat de clorhexidină Diuretice cu concentraţie mare.** *Vezi* **Diuretice de ansă. Lipoproteine de mare densitate. 658-659 Agenti de contrast higtbosmolari. 473. 474t Cromatografie lichidă de înaltă performanţă (HPLC). 833**
în chimia combinatorie. 51.61 High>throughpul screening. 26-27, 40,40f. 43.
53-54. 54f. 55. 61. 944. *Vezi şi* **Chimie combinatorie**
test de filtrare in. 54. 54f
testul de proximitate de scintilaţie în terminologia 54, 54f a. 60-63
Hiprex. *Vezi* **Hipurat de melenamină Hirudin. 185**
Hismanal. Ser Astemizol
HUpril. *Vezi* **clorhidrat de diphcnilpiralinc Hisuuiyl. Vezi clorhidrat de melhapirilen histamina. 696-700**
acetilarea. 122. I23f biosinteza. 696. 698f repartizare a. 696-698 functii de. 700 ionizare de. 696 ciclul de viaţă al. 696-700 metabolismul de. 699-700. 699f eliberare a. 698 stereochimia de. 696, 698f stocare de. 698 structura de. 696 tautomerizare a. 696. 697f
Histamina H, antagonişti. *Sec* **Antihistaminice**
Histamina H| receptori. 698
Antagonişti ai histaminei Hj, 700, 718-722 relaţii structură-activitate pt. 719-720. 719f
structura de. 719-720. 7l9f tipuri de. 720-722
H2 de histamina ¸698-699
Antagonişti ai receptorilor de histamina Hi. 727-729. 728f
Receptorii histaminei Hi. 699, 727
Receptorii histaminici H4. 699
Receptorii histaminei. 698-699
Histiocite. 198
Histones. 8331. 835
HIV. *Vezi* **Virusul imunodeficienţei umane HMG-CoA redueta.se inhibitori. 662-663. 662f Holoxan.** *Vedea* **Ifosfamidă**
Homatrucel. *Vezi* **Homatropina bromhidrat Homatropina. 676-677. 676f**
Homatropină bromhidrat. 578
Bromură de metil de homotropină. 578
Clonarea bazată pe omologie. 167. l67t Modelare omologie. 56
legea lui Hooke. 924
Infestari cu anchilostoma. 265
Testul Hopkins-Cole. 834
Hormon(i). 840-857. *Vezi şi* **steroizi(i) antineoplazici. 433-438 gastrointestinale. 854-855 gonadotrop. 844-845 hipotalamic. 840-841 neurohipofizar. 845-847 pancreatic. 847-854 hipofizar. 841-844. 842t placentară. 845 rDNA-drived. 861 recombinant. 175-177 tiroida. 845**
Terapia de substituţie hormonală. 779. 787. 796-797. 796t. 797f
Ardei iute. 910 HPETE-uri, 820. 8221 HPMPC. *Vezi* **Cidofovir 5-HT| Agonişti . 520 antagonişti S-HT^A , 519-520**
Humalog. *Vezi* **Insulină, anticorpi umani recombinanţi anti-şoarece. 442 Corionummotropină umană. 845**
Gonadotropină corionică umană (hCG). 775. 845
Dezoxiribonucleaza umană I. recombinant. 185-186
Proiectul genomului uman. 160
Hormon uman de creştere, recombinant. 168. 175-176
Receptorul hormonului de creştere uman, clonarea, 172
Virusul imunodeficienţei umane. 369t. 372 Infecţie cu virusul imunodeficienţei umane lianţi ai receptorilor de chemokine pentru. 387 inhibitori ai activităţii de fuziune gp41 pentru. 387-388 Inhibitori de intrare HIV pt. 387 inhibitori de protează HIV pt. 384-387 inhibitori de integrază pentru. 388 de agenţi mai noi pentru. 382-388 inhibitori de revers transcriptază pentru. 372. 379-381
vaccin pentru. 382-383
Inhibitori de protează a virusului imunodeficienţei umane. 384-387 dezvoltarea de. 942. 943f
Lactogen placentar uman (hPL). 845 Factor de creştere uman derivat din plăci, recombinant. 179
virală cu celule T umane (HTLV). 369t. 372
Testul de formare a coloniilor de tumori umane (HTCFA). 394
Humate-P. *Vezi* **factor antihemofil, recombinant**
Humatin. *Vezi* **sulfat de paromomicină Huniatrope.** *Vezi* **Somatropină pentru injecţie Imunitatea umorală, 200, 202-203 Humorsol.** *Vezi* **Dcmecarium bromură Humulin.** *Vezi* **Insulină, hialuronidază recombinată pentru injecţie. 838-839. 839t Tehnici de hibridom, 187-189. I88f Hydantoins, 504-505. metabolismul 5O5t al. 109**
Hidralazina. 653-654. 654f metabolism al. 122. I23f deficit de vitamina B $_{h}$ si. 893
Hidrazide, metabolismul. 122. 123f Hidrazinele, metabolismul. 122. I23f Hydrea. Vezi hidroxiuree
Hydrcx. *Vezi* **Bcnzthiaz.idc**

Hidrocarburi policiclice aromatice, carcinogenitate de. 74, 741' Hydn»chloroihiazidc. 605-610, 606t. 608t. 620 Hidrocodonă, 733. 733t Hidrocodonă biturtratc. 746 Hidrocortizon. .Vezi *de asemenea* Glucocorticoizi) analogi oi, 806-809, 806t activităţi biologice ale, 806 biosinteză uf. 769f. 770. «04-805. 804f deficit de, 805 metabolism de. 805. 805f preparate de. 807f-808f. 8091. 811 activitate relativă a, 80)1 solubilitate a, 770t

Acetat de hidrocortizon, solubilitate de, 770t Esteri de hidrocortizon, 807f Sare de hidrocortizon NaPO*, solubilitate, 770t HydroDIURIL. Sec Hidroclorotiazidă Hidroflumetiazida. 605-610, 6061. 6081, 620 Legături de hidrogen, 30-31. 3lt. 33-34 Hidromorfonă, 733. 733u 745-74(1 Hydromox. Sec Quinethazone Hydrophilicity, 31 Legături hidrofobe. 31. 311, 831 Diuretice hidrotiazidice, 605-610. 6076t. 6076t.

Peroxid de benzoil hidrat. 223 Hidroxocubulamină. 894-896 Hidroxiainphctammc. 5,37-538 /'•Acid hidroxibenzoic, 228 Hidroxicarbamidă. *Vezi* Hidroxiuree Hidroxiclorochina. 287f. 288, 295| 2-HydmxycMrogen, metabolismul, 120 V-Hydroxylamides glucuronidare of, 114 sulloconjugation uf, 115

V-Hydroxylumincs glucuronidation uf, 114 suiroconjugutiuli of. 115 Aniline hidroxilate. 760-762 Derivaţi l4-Hidruximorfunc. 735 m-Hidroxifcnol. 234 N-hidroxifcntcrmina. metabolismul de. 91 Caproat de hidroxiprogestcronă. 786t, 787f. 788 8-Hidroxichinolinc, 261. 471 Hidroxistaurosporinc, 439 Isetionat de hidroxistilbumidinc. 668 Hidroxistreptomicina. 337 Hidroxiuree. 428. 431 Hygroton. Vezi Clortalidonă Hylorel *Sec* Guanadrci Hyuscine. 577

Hyoscine hydrobronndc. 578 Hiosciamină. 574-575, 577 Sulfat de hiosciamină. 577 Hiperbilirubinemie, neonatală, 115, 126 Hiperglicemie, în diabet. 850, 851 *Hypericum perforatum* (sunătoare), 908-910

Hiperlipoproteinemie. 658-659. 659t tn diabet. 850-851 Hipersensibilitate la aspirină. 820-821 lo cefalosporine. 325 la agenţi de contrast, 481 la anestezice locale. 689-690 la peniciline, 308-309

***Hipersful* IV. *Vezi* Diazoxid Hipertensină. *Vezi amida* angiutcnsin Hipertensiune. 642-645 Hipertiroidism. 673-674 Regiuni hipervariabile, 188 Hipovitaminoza A, 870-871 Hipcrvilaminoza l). 876-877**

Hipnotice. *Vezi* Anxiolitice, hipnotice şi sedative Acid hipocloros, 223-224 Agenţi hipoglicemianţi. 668-673 biguanidine. 672 inhibitori de sau-glucuzidază. 672-673 metaglinide. 671 sulfoniluree. 668-670 (hiazofindioncs. 671-672 Hipoprolhrombincmie. legate de cefalosporine. 325 Hormonii hipotalamici. 840-841 Hystcrosnlpingogruphy. 480. 4801' Hytrin. *Vezi* Terazosin

eu

sulfat de l-131-Mctuiodobenzilguamdină. 469 Ibritumumab tiuxelan. 191

ibuprofen. 758-759 metabolismul de, 81-82 Ibutilidc. 642

Idamyein. *Vezi* Idarubicin Idarubicin, 415. 416, 423 Variabile de identitate, 23 Idoxuridine, 375-376 ca promedicament activarea, 154. I55f în livrarea chimică. 157 H EX. *Vezi* Ifosfamid Ifosl'amide. 400

activare uf, 396 IgA. 206. 206f IgD, 206 IgE. 206 IgG. 2 (Mf. 206 IgM. 2041. 206 Iloprosl, 825 Hosone. *Sec* Erythromycin estolat Ilotycin. *Vezi* Eritromicină Iloticină Gluceptat. *Vezi* gluceptat de eritromicină

Studii imagistice, radiofarmaceutice pentru, 454-484. *Sec, de asemenea,* Radiofarmaceutice

Imatinib. 439. 440

Imciromab pentetat. 191

Imidazoli, relaţie structură-activitate pt. 5,31-532

Receptor de imidazolină, 534

Imiglucernse, 186, 839. 8391. 85% 861 Imipcnem-cilastin. 317-318

Imiprumine, 516-517 metaboliţi activi ai. I35l metabolism de, 77f, 85. 87

Imunoglobulină. 207

Sistemul imunitar

celti de. 177. I78f, 197-200. I98f

self vs nonsclf in. 197

Imunitate. 200-206

dobândit (adaptativ). 200. 200t, 202-206. 206-216 tipuri de, 206 răspuns anamnestic în. 205. 2O5f reacţii antigen-anticorp în. 205-206. 2O5f mediat de celule. 202-203 celular. 200 umoral, 200. 202-203

înnăscut (natural). 200-202. 200t. 201t. 2O2f. 2(K»

mucoase, 200

serozal, 200

Definitia imunizarilor, 207 program pentru, 2l2t, 215-216 vaccinuri pt. *Vezi* Vaecinefs)

Imunobiologice. 206-216 definiţia. 206 exemple de, 207

Imunoglobuline(e). 202-206. 2041. *Sre scopul* Anticorpii tip» de. 2041. 206. 2061

Imunostimulante. anlmcoplazic. 440-441 Imunoterapie, pentru cancer. 440-442 Implanon. *Vezi* Ehinogcstrcl Conceptul ungle de torsiune impropriе. 926 Imuran. *Vezi* Azatlnopnne Vaccin polio inactivat. 210. 2l2t Inamnnune. 657 Indapamidc. 607-610. 607f. 60% 620 Inderal. *Vezi* Propranolol Indinavir. 385-387 dezvoltarea de. 942. 9431 Indiu capromab pendchde. 470 Injectare cu clorură de indiu. 470 Indiu Oncoscinl CR/OV. *Vezi* Indium stitumomubpcndchdc Oxina de indiu, 471 pentetat de indiu, 471 Indiu pentreotidc injecţie, 471 Indiu („hi) radiofarmaceutice. 469-471 salumomabpcndelidă de indiu. 470 Indocin. *Vezi* Indometacin Indometacin. 754. 758 metabolismul de. 98, 109 Infcrgen. *Vezi* interferon alfacon-l Anestezie prin infiltrare. 687. *Vezi aha* Anestezice locale InnammaUuti cascada acidului arahidonic in. 818. 8I9L 8201 eicosanoide in. 818-822. *Ser aho* Eicosanuid(i) Infliximab. 190 Gripa tip A. 372. 373 Vaccin antigripal. 209 Spectroscopia în infraroşu, în chimia combinatorie. 51 Anestezice inhalaţionale, 486-487 Inhiston. *Vezi* Phcniraminc maleat Imunitate înnăscută. 200-202. 2(X)i. 20IL 2021 Innuvar. *Vezi* fentariybdruperrdol Inozitol. 900-901

Insecticide, metabolismul medicamentelor şi. 131

Screening in silico (virtual). 54 -55. 56. 63. 9| Insulină. 176. 847-853 secvenţe de aminoacizi în. 847. 8481, 849 biosinteza, 847. 848f bovine. 176 evoluţii viitoare pentru. 853 inactivare af, 849 lente. 851. 85K. 852t efecte metabolice ol. 850-851 metalmhsm of. 111 modificări ale. 849 porcine. 176 preparate de. 851-853. 85lt, 852t producţie de. 849 uman recombinant. 168, 175-176.849. 8591 regulat. 851. 85lt. 852t calea de administrare a. 852 853 secretia de, 849 specii ditlercnccs in. 847. 8481 relatii structura-activitate blana. 849 Analogi de insulină. 849 Dispozitive de perfuzie de insulină, 853 Injecţie de insulină. 851. 8511 Pompe de insulină. 853 Receptorul de insulină. 850 Suspensie de insulină zinc. 851. 85 h, 852t

Intal. *Vezi* Cromolyn sodiu

Integrilin *Vezi* Bptillbalide Celulă intercalată, ol nefron. MX) Interlcronis). 179-IXO, 201-202, 20lt. 2O2t alfa. 179-180. I79t. I8()t. 201 -202. 2O2t activitate antivir.il ol. 373-375. 374f. 3751' activitate nelincoplasică ol. 441 activitate antiviralâ a. 373-375. 3741. 3751 beta, 179-IXO, I79t, 201-202. 2O2t activitate antivirală a. 373-375. 374f, 375f clasificare a. 179-180. 1791. IXOt functii ol. I77t. 179. 201-202. 2031 gamma. 179-1X0. I79t. 201-202. 2O2t recombinant. 1X0-182, 1801. I8H, X59t. X60t. 861-862 activitate nelineoplastică a. 441 activitate antiviralâ a. 373-375. 374t Interferon olfa-2a. 1X0. IXOt. 861.8691 activitate nelineoplastică a. 441 Interferon alfu-2b. 1X0-IXl. IXOt. 859t. Activitatea anlineoplastică 86I-X62 a. 441 Interferon alfacon-1. IXOt. 1X1 Interferon alfa-nl. IXOt. IXI Interferon alfa-n3. IXOt. IXI. 859i, 862 activitate anlineoplastică a. 441 interferon bcm-hi. IXI-fX2. Apăsaţi interferon bcta-lb. IXlt. 1X2. 859i. X62 Interferon gamma-lb. IXlt. 1X2. X59I Interleukine, recombinante. 1X2-1X3. 441-442. X59t**

Intcnnediate-dcnMty lipoproteine. 658-659 Intrcron. *Sec* Interferon alfa-2b Hormon de stimulare a celulelor interstiţiale. *Vezi* hormonul luteinizant (l.Hj Metabolismul intestinal al medicamentelor. 66, 67 Enzima intestinală*. 4

Intestinele. .Ser *de asemenea sub* Livrarea medicamentelor gastrointestinale la. 158 hitocosirin. *Vezi* Curare Injecţie intramusculară, distribuţie de medicamente şi. 4f. 5 -6 Dispozitiv intrauterin, progesteron, 793t. 794 Administrare intravenoasă, distribuţie de medicamente în, 4f. 5 Anestezie generală intravenoasă. 487-4X8 regional. 6X7. *Vezi utw* Anestezice locale Imunoglobulină intravenoasă. 207 Pielografie intravenoasă. 478, 478f Anestezie regională intravenoasă. 6X7 Urografie intravenoasă. 478 Factorul intrinsec. 895

Intton A. .Ser Interferon alfa-2b

Introniі. 162

Agonisti inversi. 4X5

Inversinc. *Vezi* Trimethuphan cainsylatc hivirase. *Vezi* Saquinavir

Sistemul nervos involuntar. 548, 5X6. 679 lobenguane sullatc injectie. 469 lobitrido). 4X2 acid locctumie, 4X2. 4821 lod. 223 Radiofarmaceutice cu iod. 46X-469 Iodipatnidc meglumine. 4X2-483 Iodixaitol. 4X3 Iodofori, 223 Iodoqtiinol. 261 Iodotop. *Sec* Sodium iiKlidc I 131 lohcwl. 4X2 Ionatnin. *Vezi* răşină schimbătoare de ioni fentermină Canale ionice, 553. 6X1 acetilcolină şi, 548-550 calciu. 62X. 628f legat de ligand. neurotransmiţători 6X1 şi. 683-6X4. 6X4f potasiu. 6X1-683. 6X2l scurgere de potasiu. 6X1 selectivitatea de. 6X4-685 sodiu. 6X1. 6X2-683. 682f cu emiţător. 6X3-685 dependent de tensiune. 6X1

obligaţiuni Ion-dipolc, 3lt

Cromatografia cu schimb de ioni. X34

Legături ionice. 30. 3 ll. Ser *alw* Bonds

Rata ionică»» 1,5 substanţe de contrast. 473. 474t

Raport ionic 3 substanţe de contrast. 471

Radiaţii ionizante. 454. 457

Transport de ioni. 6X1-683. 6X2t

Iopamidol. 483

acid Iopanoic. 483

Iopidinc *Vezi* Aprclouidina

Iopromidă. 4X3

Iotrol, 4X3

Iovcrsol. 4X3

Ioxaglatc. 4X3

Ioxilan. 4X3

Bromură de ipratropiu. 578-579

Irbesanan. 649

Irinotecan. 426

Fier, în hemoglobină. 858

Boala cardiacă ischemică. 622-623. 623f

Sulfat de Ismelin. *Vezi* Guanethidine numoMillaic

Isoactivomycms. 415

Isobar*. 455

Izoblcomicina
Isodinc. .Ser Povidone-todme
Isoctharinc. 537
Izofluorfatc. 569
Isolluraiie. 486
Tranziţie izomeră. 455 456 Izomer*
31 -32
de acetilcolină. 34 -35 conformaţional. 32- 33 *K.* 32. 32f
geometric, 32
K-36, 35. 371
5. 35 36. 37f *frans.* 31-32
de acetilcolină. 34-35
Z 32. 32f
Isomcthndonc, 738. 739t
izoniazidă. 254-255
interacţiunea cu fenitoina. 124 metabolismul de. 122. 1231. 124
vitamina H (1 deficit şi. 893
Hidrazida acidului izomcotim. .Sec Isoniazida
Isomcutmil hidrazida. *Vezi* Isoniazida
Isopentaquinc. 288-289. 2891
Nitril izopentil. .Ser Nitrit de amil
Isophane insulina susjnmsion, 85lt, 852. X52t
lodură de izonipamidă, 5X4-585
Izopropanol. 220
Alcool izopropilic. 220
izoproterenol. 536
metabolismul de. 125. 126
Isopl in. *Vezi* Verapamil
Isordil. *Vezi* Isosurbidc dinitr.nc, dilatat
l.sosorbid. metabolismul ot, 120
Isosorbide dinitr.ile. diluat. 625t. 627
Izosteri. 40-4 1, 4 It
Izotetraciclinc.s. 342, 343f, 3-14
Izotopi, 455
izotretinoina. 873
Isradipină. 63 eu
Isuprel. *Sec* izoproterenol
Deconvoluţia iterativă, în chimia combinatorie. 50
Itraconazol. 243 244
Ivermectina. 268
Ivomcc. *Sec* Ivermectin

K

Kabikinaza. Sec Streptokinaza
Kala-azar. 260
Kallidin. 856 857
Kalicreine. 644. X57
Sulfat de Kanamicină. 339
activitate antituberculoasă ol. 254. 339 inactivare ol. 116. 1361
Edge *Sec* Kanamicină sulfat
Keiles. *Vezi* Cefalexină
Cofeină. *Vezi* C'cphalothin
Kerond. Sir Cephalexin Kelzul. *Vezi* ('etazuhn Kemardnn
.Ser Prucy Jidine clorhidrat Keratolytics. 222
Kerlone. *Vedea* Betaxolol
Krmcicnis. neonatal. 115. 126
Ketalar. *Sec* Ketamina
Ketamina. 488
metabolism n. 89
Keiohemidonă. 736 h
keloconazolec. 2 12- 243
Cetone carbonili. metabolism etc 101-107, 112- IV
Cetonă*, metabolism ui. 99 10l. 132-1,33
Ketoprofen. 759
Ketorolac trometamina. 759-760
de ketotifen . 717
Rinichi. *Sec, de asemenea,* excreţia medicamentului
Nephron prin. 4f. 8 reabsorbţia dizolvată în, 596-601, 5971-600f lezarea sulfonamidei de. 122. 274
Insuficienţă renală, metaboliţi ai medicamentelor în. L14
Kinine, în reglarea presiunii bhx*d. 644-645 Hmoptn. Air
Clofiuzcp.iin
Koan* IIP. .S<r Factor antihemofil, recombinant
KoGENate. .S< <■ Factorul antihemofil, recombinant
Kogcmik. Sunt factor antihemofil, recombinant
Ktyofmc. 76lt. 762 KT 6149, 420
celule Kupffer. 198. I99t
Kwell. .Domnule Lindane
Kwildane. Str Lindane

eu.

LAAM. 738. 739t. 749 Index de etichetare. 391 L.ibetalol. 546. 546f //•I antibiotice actante. 301 314. 301 -334 *Vezi aht»*
Antibiotice; Cefalosporine; pcniciline(e)
<loiiblc-esier term ol, 146 147, 1481 *l'wultmamas*
rezistenta la. 325 structura ol, 3O2i 3t)3t
Inhibitori de 0-laclamaza. 1|4 3I8 carbapeneme ca, .116-318
cefalosporine ca. 323 325. 3241'. 326(class 1. 115 116
cliivsiliciiKHi ot. 115 class II, 115 double-ester form of. 146 147. I48f investigational. 318 luechumsiu ol action of. 315. 3151 pciiicillifi.tsc la structura de rezistenta a
susceptibilitatii.tsc. 315-316 tipuri ol. 316- 11X

^LacUimxces. 306 sensibilitate la cefalosporine. 324
clasificare a. 315-316 inactivare a. 315-316
de cefalosporine. 323-325. 324f. 326i rezistenta la. 309. 3O9l. 326l
Lactoferină, 201
Lactoflavină, 891
Lactilfenelidină, 76lt. 762
Lamictal. *Vezi* Lamotrigină
Lanrisil. *Vezi* Terbinafinc clorhidrat Lainivudină. 381
Lamotrigină. 507
Lamprcnc. *Vezi* Clofazimină
celule Langerhans. 198. 1991
Lanosterol l4a-demetila.se. 240. 24 Dacă
Lanoxină. *Vezi* Digoxin /
Lansoprazol. 722. 7231. 724-725 Intestin gros, livrare medicamente la. 158 Lariam. *Vezi* clorhidrat de meflochină
Larotid. *Consultaţi* codificarea optică a amoxicilinei leaser. 53 Lasix. *Vezi* Furosemid Lasofoxifettc, 781f. 782
Lalanoprost. 828
Metoda LCAO. 937
Compuşi lxad, 59-60. 59t, 61 -62 Lecitina, 901
Lee şi Richard ies la suprafaţă. 922 Leishmanioza. 260
Potenţialul Lnnard-Jones. 926 Lentaron. *Vezi* Formestane
Lente insulina. 851. 85lt. 852t Lepirudin. recombinant. 185
Lepră. 279-280 Leritinc. *Sec* Anileridine Lescol. Sec Huvastatin
Letrozol. 435. 438. 784. 784f. 785
Scrisoare. Vezi Levotiroxină sodică
Leucinc-encfalina. 744. 843
Leucovorin. 410
Leucovorin calciu. 897-898 Lcu-encefalina. 679. 744. 843
Leukcran. Vezi Chlorambucil Leukcrin. *Vezi* Mcrcaptopurine Leukine. Sec Sargrainoslim Leucotrienes. *Vezi şi* Eicosanoid(i)
activitatea biologică a. 822t biosinteza. 820f
Leuprolidc, 437
cu antiandrogeni. 801 ca antincoplastic. 435
Leurocristinc. Vezi sulfat de vincristină lxustatin, vezi Cladribinc
Levalbutcrol, 537
Levallorphan. 739. 740
Levallorphan tartrat. 751. 752t
Levamisol. 441
Levanonc. 739t
Lcvaiol. *Vezi* Penbutolol
Levobunolol. 543. 544f
Levodopa, metabolismul. 125
lxvo-Dromoran. Vezi Levorfanol tartrat Levoid. Vezi Levotiroxină de sodiu Levomcthadyl acetat clorhidrat. 749
Levonorgestrel. 7861, 787f. 789 în contraceptive. 791t-793t. 794
Levonorgestrebrelelibereazâ sistemul intrauterin. 793t 794
Levofcnacilmorfan. 740
Levoproină. Vezi Metotrimeprazină Levoroxină. Vezi Levotiroxină sodică Levorfanol tartrat. 739. 740. 750
Levotiroxină sodică. 673
sulfat de Lcvsin. *Vezi* structurile de sulfat de hiosciamină Lewis. 935
LH. 774-775, 774f
Biblioteci, combinatorii. 26-27, 43. 44f. 55-58, 62. *Vezi şi* Chimie combinatorie
Libriu. *Vezi* Clordiazepoxtde clorhidrat Lemn dulce. 916-917
Clorhidrat de lidocaină. 639, 6391. 678
efect de primă trecere şi. 7 timpul de înjumătăţire al. 7 metabolismul, 85, 109
Ligarea, în clonare. 165
Lignocaina. 678. 690-693. 692t
metabolismul de. 686. 686f Lincocin. Vezi Lincomicina Lincomicina. 353-354
mecanism de actiune al. 3(Xh
Lindan. 268
Molecule cu lanţ liniar, sinteza combinatorie a. 45-46
Linezolid. 363
Legături. 48-49. 48f. 62
Linoleamidă. noi agent de promovare a somnului. 488
Liotironină sodică, 673
lipide
clase de. 657-658
metabolismul de. 657-658 structura de. 657. 657f Agenţi hipolipemianţi. 659-663
Inhibitori ai HMG-CoA reductazei. 662-663 Membrana lipidica
structura bilaycr a. 19. l9f natura chimica a. 19
colesterol in. 231. 232f mişcarea drogurilor de-a lungul. 19
împărţirea drogurilor şi. 19-21. l9f ergosterol in. 231. 232f
n*octanol/watcr model model of. 19-20 fenomene de partiţionare şi. 18-21. l9f proprietăţi ale. 19
componentele receptor ale. 28. *Vezi şi* Receptori)
Metabolismul lipidelor, efectele insulinei asupra. 850-851
Liposolubilitate. 5
pK^ şi. 16-17
Vitamine liposolubile. 866-885. *Sec, de asemenea,* Vitamina(i)
Lipinski Regula din Cinci. 40. 55. 62
Lipitor. *Vezi* Atorvastatină
Lipofilitate. 31. 65
Lipoproteinele
clase de. 657-658 metabolismul de. 657-658 structura de. 657. 657f
Lipotropine, 843-844 Fenol lichefiat. 221 Lisinopril. 645-646
Lister. Iosif. 217. 221 Lithane. *Vezi* Carbonat de litiu Carbonat de litiu. 503
Citrat de litiu. 503
Ficat, metabolismul medicamentelor in. 7-8. 66-68
LKT-uri. 820. 822
Anestezice locale. 676-694 alcaloizi. 690 pe bază de amidă. 690-693. 692f. 692t derivaţi de anilină. 690. 691t, 692f. 692l derivaţi ai acidului benzoic. 690, 69lt. 692f, 6921. 693f acumulare de. 687
efectele cardiovasculare ale. 689
efectele asupra sistemului nervos central. 689
clasificare a. 690
definiţia, 676 descoperirea şi dezvoltarea. 676-67
durata, 688-689 eficacitatea. 687-688 eliminarea, 687 în anestezie epidurală. 687 pe bază de ester. 690-693. 69lt. 692f. 693f în anestezie cu bloc de câmp. 687 pH fluid şi. 688 general, fiziologie a. 485-486 centru hidrofil al. 692-693 hipersensibilitate la. 689-690 cu acţiune hipotermică. 690 în anestezie de infiltraţie. 687 în anestezie intravenoasă. 687 centru lipofil al. 690-692. 693 mecanism de acţiune al. 684-687. 6851 metubolistn de. 685-686. 685f methemoglobinemie und. 689
niisccl luneoiis. 693. 694t stimularea neuronală şi. 688 susceptibilitate neuronală la. 687-688 coeficienţi de partiţie de. 693 valori pK4 ale , 693 legare de proteine, 693. 693f rata de debut a. 688-689 in blocuri regionale nene. 687 căi de administrare pt. 687 efecte secundare ale. 689-690 locul de acţiune al. 685. 685f solubilitatea de. 692-693 spinal. 687
structura—activitv relatii pentru. 69(1 692f '
de actualitate. 687 tipuri de. 690-694 vasoconstrictoare cu. 688 vindecarea rănilor und. 689 Lodinc. *Vezi* Elodolue Lodoxainide tromelhuinitie. 716 Lofeiilunil. 738. 8371 Log D vulues. 948t-956t Logen, *Vezi* Difenoxilate Log P vulues. 9481-9561 Acadele, în sinteză combinatorie. 44. Lomanate. *Vezi* Difenoxilat Lomcfloxucin. 248, 248t. 251-252 Lomotil. *Vezi* difenoxilat de lomustină. 399. 401-402 Lonilcn. *Vezi* Minoxidil Lmox. .Ser Difenoxilat Diuretice de ansă. 610-616. *Vezi, de asemenea,* Diverse Dircti. 615-616
organomcrcuriale. 610 acizi fenoxiaccttc. 613-615
preparate de. 620 5»derivaţi ai acidului sulfamoil-2-/-3-aminobenzoic. 610-613
Loperamidă. 737. 737t» 748 U)pid. *Vezi* Gemfibrozil
Lopressor. *Vezi* Metoprolol Loprox. *Vezi* Ciclopirox oluminc l.orabid. *Vedea* Loracarbef Loracarbef 320u 326L 327 Loratidinc. 713-714 Lorazepam. 491 Loreleo. *Vezi* Prubuco!
Lorfan. *Vezi* lxvullurpliun tartrat Lornthidol. *Vezi* Rilhionol Losartan. 648
Losec, *vezi* Omeprazol
Lotcmax. *Vezi* Loteprednol etubonute Lotensin. *Vezi* clorhidrat de Benazepril Loteprednol ctabonatc. 810-811, 81 Dacă. 812-813
l.olrimin. *Vezi* Clotrimazol Lovastatin. 662
Lipoproteine cu densitate scăzută. 658-659
Agenţi de contrast cu osmolar scăzut. 473
succinat de l.oxapmc. 500
Loxitanc *Vezi* Amoxupinc Lozol. *Sec* Indapamidă LSD. 520. 521
Ldioinil. *Vezi* soluţie de clorhidrat de Mapmtilinc LugolS. 223 Lumigan. *Sec* Bimatoprost
Luminal. *Vezi* Fenobarbital
Lunelle. 792«. 793-794
Lopron. *Vezi* Leuprolide
Sindromul lupus, polimorfismul de acetilare şi. 124
Lulalysc. *Sec* Dinoprost tnmcihaminc Hormon luteinizant (LH). 774-775. 774f. 841.844
Hormon de eliberare a hormonului luteinizant. 8*11 Luvox. *Sec* Huvonaniine LY 303366. 246
LYMEnx. 186
Limfocite
B. 200. 202-203
T. 200. 202-203 infiltrant tumoral. 442 Celule limfoide. 197. 1981. 200 Lyprcssin. 847
Dietilamida acidului lisergic. 520, 521
Lysodren. *Sec* Mitotane
Lizozima. 201

M

M, receptori. 551
M» receptori. 551
receptorii Mi. 552
receptorii Mj. 552
receptorii Mi. 552
Macrndantin. *Vezi* Nitrofurantoin
Antibioticele macrolide. 349 -355
chimia de. 349
mecanism de acţiune uf. 349 rezistenţă microbiană la. 349
spectrul de activitate al. 349 de tipuri de. 349-355
Mucrofage. I98-2IXI, 199c. 204
Celulele maculei dense. 5971. 599
Acetat de mafcnidă, 278. *Sre şi* indicaţii Sulfonamide pentru. 270t
Magan. *Sre* Salicilat de magneziu
Spectroscopie de rezonanţă magnetică nucleară cu rotire în unghi magic. 51
Salicilat de magneziu. 755
Imagistica prin rezonanţă magnetică, agenţi de contrast pentru, 4 75-477. 483f, 4X4. Sr<' *de asemenea* Agenţi de contrast
Magncvist. *Vezi* Gadopcnlelute dimeglumine Ma twang. 905.911-912
Complex major de histocompatibilitate (MHC>. 197. 199-200
tranchilizante majore. 496-503
Malarie
rezistente la medicamente, 282. 289-290 terapie medicamentoasă pentru, 283. 295-298. de *asemenea,* antimalaricele
distribuţia geografică a. 282 impact al. 282
controlul tantarilor pt. 282-28.3 suport nutriţional în, 285
fiziopatologie uf. 283-285. 2X4f *Plasmodium* spp şi. 282. 283-284, 284f protectoare mulatiun* blana. 283 vaccinuri pentru, 283. 2X4. 2X5
Malathion. 570. 570f

MALDI-TOF (timpul de desorbţie/ionizare cu laser asistat de matrice-ot* (lumină), 52
Maloronc. *Vezi* Atovaquone pruguanil m-AMSA. *Sre* Amsacrinc
Mandeluminc. *Sec* Methenamine mandelate Mundol. *Vezi* Cchnwnduk' nafute Mangafodiptr (nsodium. 477
Complexe de mangan, ca agenţi de construcţie. 477 Mania.

503
Tulburări maniacale, 496
Baza Mannich. 149. 1501
Manisidostreptumicină. 337
Manitol, 618, 620
Mansonil. *Sec* Niclosamid IMAO. 514-516. 5151 Maolaic.
.Sre Chlorphcncsiti carbamat Maprotilinc clorhidrat. 5IX
Murcain. *Sec* Bupiviicuinc
Marezine. *Vezi* Cyclizmc clorhidrat
Spectromctrv de masă. în chimia combinatorie. 51-52
'
Celulele Mnst. I9X
Stabilizatori de mastocite. 715-717
Matricaria ehamomtlla (musetel), 9t I
Laser asistat de matrice dcsorbtie/ionizare timc-of-tlighi iMALDI-TOH. 52
Proteina Matrix Gia, XX3-XX4
Matrice metaloprotease, unlineopkistiG 446-447
Mututanc *Vezi* clorhidrat de procarbazină Muvik *Vezi* Trandokipril
Maxair. *Sec* Pirbulcrol
Maxaquin. *Vezi* LomcHoxaein
Maxipinie. *Vezi* Cefepime
Maxside. Vaccin *Sre* Triamterene-hidroclorotiazidă
Mcaslcs-munips-rubeolă |MMK). 211. 2l2t
Vaccin împotriva rujeolei, 210-211. 2l2l
Mebendazol. 265-266
mccamilamină . 5XX-5X9 Mcchlurethamiue clorhidrat, 399-400 Mcelati. *Sec* Mwlixyclinc sultbsalicykilc Clorhidrat de meclizină. 707 Mcclocyclinc sullosalicyhne. 345t. 347
Mcclofcnumat de sodiu. 757-758 Meclomen. *Sec* Mecloteiuimat sodiu Medazepam, metabolism uf. 101
Medcva. *Sec* Valrubicin
Imagistica medicala, radiofarmaceutice pt. 454-4X4. *Vezi şi* Radiofarmaceutice
Chimie medicinală, prezentare generală uf. I -2 Medroxy progesteron acetat. 786i. 787f. 7X8 ca imlincophisiic. 434 ca contraceptiv. 792t. 793 în terapia de substituție hormonală, 7%-797, 796t
Medrysone. 810, XI H. XI.3
Acid mefenamic. 757
Clorhidrat de meflochină. 2X7f. 2XX. 295t Mcfoxin. *Vezi* Cefoxitin sodiu
Mefniside. 607-610. 6071. 6091, 620
Meguce. *Vezi* Megestrol acetat
Acetat de megestrol. 436, 7871, 7X8
ca antineoplazic. *134
Hormon de stimulare a melanocitelor. 843-844 Factor de inhibare a eliberării hormonului de stimulare a melanocitelor . X41
Melanotropine. 843 - 844
MefarsoproL 263
Melatonina, ca agent de stimulare a somnului. 4X8
Mel B. *Vezi* Melarsoprol Mellaril. *Vezi* Thioridazine
Meloxicam, 760
Melphuhn. 4(K)
Memhrancts) natura chimică ot. 19 depolarizare a. 6X0, 6XIL 6X2 mişcarea drogurilor de-a lungul. 19 împărțirea drogurilor şi. 19-21. 19f hypcrpolanzation ol. 6X0. ()XIf transport ionic prin. 6X1-6X3. 6X2f dublu strat lipidic de. 19. |9| n-ocluno!/waicr model de sistem de. 19-20 fenomene de partiționare şi. 1X 21. 19f proprietăți ale. 19 componente ale receptorilor ol. 28. *Sec* Reccpturtsi
repularizalum ol. 6X0, 68Dacă potențialul membranei, 6X0-681. 6X|t Răspunsul memoriei, în imunitate. 205. 2O5f
Menadiul difosfat de sodiu. XX5 Menadione. XX5
ca prodrog. 4-5
Menadionă bisilat de sodiu. 8X5 Menachinone. XX2
Menest. *Vezi* Em regent s)
Vaccin polizaharidic meningococic. 215 Mcnogaril. 417
Mcuotropius. X44-X45
Ciclul menstrual, reglarea ol. 774-775, 7741 *Mcaiha pnleiiiitm* (pennyroyal). 915 Bromură de Mepenzolale. 5X1
Meperidină. 735- 73X. 747
descoperire ot, 735
metaliolism de. 85 X7 modificări ale. 7 35 7 38. 736i-738t structura de. 7361
Mcphcncsin. 496 Mephenyioin. 505. 5O5l Mephobarbiwl, 494. 494t metaboliți activi ai, 135t ca anticonvulsivant. 504
ca atixiolyiic/sedalive-hypnoiic. 494. 494t metabolism al. 94
truda Mephy. *Sec* Phytonadione Mepivacamc. (»7X. 690 693. 692t Meprobamat. 495
metabolismul, X2
Mcpron. *Vedea* Atovaquone
Mcprylcainc . 690 693. 69h Mepynmunc. *Sec* Pyrihimine maleate Mervaleukm. *Sec* 6-Mcrcaptopunne 6-Mercaptopurina. 411-412
mecanism de actiune al. 404-405 metabolism ot. MX-99. 12(1. 126.404-405
Conjugarea acidului mercapturic. 117- 121 Oxid mercuric. 22X
Compuşi de mercur, 22X
diuretic. 610
Meridiu. *Vezi* Sibutramină
Mcmpenem. 3IX
Mcmzoiiea. *Plasmodium,* 2X4 Merrifield synthesis, 43. 441. 4Xf Mcrilnolalc. *Sre* nnmcrosal Mwilaimne. degradare enzimatică ol, 3-4 Mezantoină. *Vezi* Mephenyioin
Mescalina. 521
metabolismul ol. 91. 9X. 122, I23f
Mona. 445. 446
Mcsnex. *Sec* Mcsna
Mesopin. *Vezi* Homatropină metil bromură Mcsorida/me us metabolit activ. 135, I35l metabolism ot. 99
.Mesoridaznic besykilc. 499i. 500
ARN mesager, 162
Mestrunol, în contraceptivele munufazice. 79 h
Aromatizare metabolică. 101 Metabolism. *Vezi* Metabolismul medicamentelor
Metaboliti activi#. 7-8 toxicii) of, 65 Mctaglinidft, 671
Metahydrin. *Sec* Trichlormethiuzidc 1-131 -Memiodübeivylguaiiidin sulfat. 469 Metaphen. *Vezi* Nilromersol Melaprotercnol, 536 Metaramino!, 539
Metaslron. *Vezi* Met-encephulin clorură de stronțiu 89. 679. 744. 843-844 Metformin, 672
Methacholrne, 557-558 conformații ale. 555-556, 555f
Clorura de Mcthacholine, 558-559
Melhaciclina clorhidrat. 345t. 347
<K-)-Meth«dol, metabolit bis-N-demctilat al. acetilarea lui, 122, I23f
Metadonă. 738. 739t. 749
metabolismul de. 85. IO5f relatii structura-activitate a. 738
Metamfetamina, 513 metabolismul. 89
Methumpyronc. 762t. 763
Metandroslcnolonă. 799f, 801
Bromură de Melhanlclinc. 581
Clorhidrat de metapirilen. 705
Metarbilal. *Sec* Mephobarbital Mclhazolamide. 6O4f. 605. 619 Metdiiazina. 711
Clorhidrat de metidilazină. 711
Methemoglobinemie. 93
Methenamină, 253
noi prodrog. 151-152. I5lf
în livrarea medicamentelor. 156
Hipurat de metenamină. 253
Methenamin mandelat. 253
Meticilina de sodiu. 309t. 310. *Sec* Penicilina s)
metimuzol. 674 metabolismul de. 114
Metionină. 901
Metionină-enkephahn. 679. 744. 843-844
Metocarbamol. 496
Melhohexilal de sodiu. 487. 487t
Metotrexat. 409, 414
leucovorin salvare cu. 410 structura de. 942f
salvarea timidinei cu. 410
Metotrimeprazina. 751
Metoxamină. 533
Meloxifluran. 486
Metsuximidă, 506
Meticlotiazidă. 605-610, 606l. 608t. 620 iV-Mcihil-4-aminoazobenzen, oxidare a. 93 Metilarea, în metabolismul medicamentelor, 125-126.
I26f
Clorura de metilbcnzctoniu. 225 3-Metileholantren, metabolismul. 77f Metileobalamina. 895
Metildihidromorfinonc. 733-735. 733t
Metildifenhidraminc. 702
Metildopa. 535. 535f metabolismul, 92, 125
Melhildopat, 535. 535f. 652
Albastru de metilen, 227-228
Metilglioxal bis(guanilhidrazonă). 429
Metilhidruzină, .397
Ioidura de metil, toxicitatea. 118-119 jV-Mclhylmorphimm. 738-739, 742 Methylnitrosurca. 395. 398 Metilparabcn, 228-229 Metilfenidat. 514 metabolismul de. 89. 101. 109
Metilprednisolon. 8O8f
activitate relativă a. 8O9t solubilitate a. 5
Solubilitatea succinatului de metilprednisolon de sodiu a. 5 structura de, 77Daca
Clorura de melilrosanilină. 227
Salicilat de metil, 754
I7o>Metiltestosteron. 798. 7991'. 801 activitate biologică a, 798. 798t hepatotoxicitate a. 798 relatii structura-activitate pt. 798-799, 798t
structura de. 77Dacă. 799f
Ipoteza capcanei metil-THFA, 895 Methyllransfcniscs. 125
Violet de metil. 227
Mclhyhnnlhines, 510, 511-512. 51 II Metiamida, metabolismul. 99. 101 Melipranolol. 543 Iodură de metoeurină, 591 Metolazonă. 607-610. 607f. 609t. 620
Metoprolol. 544. 545. 545f metaboliți activi ai. 135(metabolism of. 77. 98
Metnizol. *Vezi* Pcntylcnetetrazole Melrifonate. 567
Mclrizantidc. 483-484
Metroul IV. Vezi Metronidazol
Metronidazol, 260-261
metabolismul de. 107
Metyrupone. metabolismul de.)05f
Metynwinc. 528
Mevueor. *Vezi* lovastatin
Mevaslatin. 662
Clorhidrat de mexiletină. 640
Mexitil. *Sec* Mexilctină clorhidrat Mezlin. *Vezi* Mezlocilină sodică Mezlocilină. *Vezi şi* Pcnicilin(e)
spectrul de activitate al 308 Mezlocilină sodică. 3091, 314 Mibcfntdil. 945 Micardis. domnule Telniisarlan Micatin. *Vezi* nitrat de miconazol Michael reacții de adiție. 120
Azotat de miconazol. 242 Rezistență microbiană. 301, 305-307, 335-336 Rețele spațiale de microcipuri, în sinteză combinatorie. 44. 45f. 60
Micronasc. *Vezi* Glyburide
Microzide. *Vezi* Hidroclorotiazidă Midamor. *Vezi* Amitoride clorhidrat Midazolam, ca anestezic. 487 Midodrine. 533
Mifepristone. 795. 795f Mifiprex. *Vezi* Mifepristone Miglitol. 672-673 MIH, *Sec* Procarbazine clorhidrat Ciulin de lapte. 914
Numărul lui Millon. 834
Milontin. Sec Fensuximidă
Milrinone. 657
Milttwn. *Vezi* Meprobamat
Metoda M1NDO. 938
Mincrulocortieoid(i). *Vezi, de asemenea* , Activitățile biologice ale sleroidilor, 805 exces de. 805 modificări ale. 806-807. produse 806t. 807f, 810-811 activitate relativă a. 809. 809l clase structurale de. 806-809 relatii structura-activitate pt. 807-808.
8O7f-8O8f. 8O9t
structura de. 8O7f
Antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi, 815
Receptori de mineralocorticoizi, 773
Minipress. Vezi Prazosin
Minoctn. Vezi clorhidrat de minociclină

Clorhidrat de minociclină. 345t. 348
Minoxidil. 654*. 655
metabolismul de. 84
Mintczo!. Vezi Thiabendazol
Miratie, *Sec* Anisindione
Mircna. Sec Sistemul intrauterin cu eliberare de Lcvonorgestrel
Mirtazapine, 520. 541
Misoprostol. 726, 827-828
Mithnicin. Vezi Plicamyein
Mithnunycin. Sec Plicamyein
Mitoguazone, 429
Milomvcin C. 300t. 414, 423-424
activare a. 152-153. 153f. 397. 3971
Mitomicine. 419-420
Mitoză. 391. 39Dacă
Milotane. 436
; ESTE **anticoplastic. 435**
Clorhidrat de mitoxantronc. 429. 432
Mitrobronitol, 395
Mivacron. Vezi clorura de Mivacununi
Clorura de mivacuriu. 593
Biblioteca de amestecuri. 43. 44f
Câmp de forţă MM2. 927
Câmp de forţă MM3. 925-926, 927
Câmp de forţă MM4, 925-926
Câmp de forţă MMFF94. 925-926
Vaccinul ROR. 211. 2l2t
metoda MNDO. 938
Moban. Sec Molindone clorhidrat
Mobic. Sec Meloxicam
Mobidin, *Sec* salicilat de magneziu Modafinil. 510
Modurctic, *Vezi* Amiloride-hydnKhlorothia/idc
Reactivitate molară (MR). 21, 2lt
Conectivitate moleculară. 24. 24t
Diversitatea moleculară, cuantificarea. 56-58
Simulări de dinamică moleculară. 933-935
Mecanica moleculară. 38
Modelare moleculară
modele cu bile şi arc în, 923-929. Vezi *şi* Metodele câmpului de forţă
asistată de calculator. 27-41. 919-922.92lf. 922f. Vezi *şi* Proiectarea medicamentelor asistată de computer
Modele CPK în. 920. 921-922
fizic. 920
suprafeţe accesibile cu solvent în. 922
van dcr Waals suprafata in, 922. 922f
Calcule orbitale moleculare, 935
Asemănarea moleculară, cuantificarea. 56. 57t
Structura moleculară
interacţiuni medicament-receptor şi. 31-34 activitate fiziologică şi. 17-21. 28. 31-41
Clorhidrat de molindonă. 502
Mo1ibden>99. producţie ol. 462. 462f. 463f
Furoat de momctazonă. 813. 814. 8l4f
Monisiai. Vezi nitrat de miconazol
Monoaciluree, 506
Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO). 514-516. 5l5t
Monoaminoxidazele (MAO). 90-91. 526-527. 526f
Inhibitori ai recaptării monoaminei. 516
Monobaclame. 334
Monocid. Vezi Cefonieid sodiu
Monoclate-P. *Vezi* factor antihemofil
Anticorpi monoclonali. 187-191
os antineoplazice. 442-444
himeric, 189
diagnostic. 470
pregătirea de. 187

în truse radionuclide lest , 190-191 terapeutice. 191
tvpcsof. 189-191
Monocite. 198-199, 1991
Mononine. *Vezi* factorul IX. recombinant
Monopol. *Set!* Fosinopril sodic Moricizinc, 640
Morfina şi compuşi înrudiţi. 731-753 răspundere
dependentă de. 732. 733. 744 descoperirea lui. 744
perspectivă istorică asupra. 73.3 indicatii pentru. 744
metabolismul de. 85-86. 86. 87. 98. 112. 126 modificări ale
pe baza cercetărilor lui Grewe. 738-741 pe baza cercetărilor lui lslcb şi Schaumann. ■ 735-738
pe baza cercetărilor lui Small şi Eddv. 733-735
devreme. 733-741 proprietăţile farmacologice ale. 744 preparate de. 744-745 produse. 744-751
interacţiunile receptorilor cu. 741-743. 742f. 743f solubilitatea de. 744 sursa de. 744 relatii siructura-uciivitv pt. 733-7,35. 7341-7351.741-744
derivati sintetici ai. 733
Clorhidrat de morfină. 744-745
Sulfat de morfină, curba Morse 745. 925. 925f
Controlul tantarilor, pentru malarie. 282-283
Molilin. 855
Nervi motori. 548
Neuronul motor. 680
Motrin. *Vezi* Ibuprofen
Moxalaciam. 325
ARNm. 162
Imunitatea mucoasei. 200
Mucus. 200
Analiza populaţiei Mulliken. 939
MultiHance. *Vezi* Gadobcnatc meglumine Scleroza multipla. 181-182
Vaccinul oreionului. 211. 2l2t
Munurol. *Vezi* Fosfomycin trometamina Mupirodn. .362-36.3
Muromonub-CD3. 190, 859t
Activitatea muscarină a. 556 izomeri ot. 556. 556f structura de. 558f
Antagonişti muscarinici. 558-572. 559f Receptorii muscarinici. 550-553. 55Dacă. 552f acetilcolină şi. 550-552. 557-558. 557f.
55 7t structura de. 557-558. 557f. 557t subtipuri de. 551 -552
Mustargen. *Vezi* clorhidrat de Mechlorelhaminc
Mutamicină *Vezi* Mitomicina C Muzoliminc. 615-616. 6l5f
Myambuiol. *Vezi* Eihambutol Mycelex, *Vezi* Clolrimwle
Mycifradin. *Sec* Neomycin sulfate *Mycobacterium avltim,* 254 *Mycobacterium intracellular?.* 254 *Mycobacterium kansaxii.* 254 *Mycobacterium leprae.* 254. 279-280 *Mycobacterium tuberculosis,* 254 Micoze, *Vezi* Infecţii fungice MycosUtrin. *Vezi* Nystatin Mydriwyl, *Sec* Tropicainide Midriatic*. 573-574
Mielina. 679
Mielografie, 480
Celule mieloide, 197, l98f Mykrox. *Vezi* Mctolazone Mylcran. *Vezi* Bu.sulfun Mylotarg. *Vezi* Gcmtuzumab ozogamicin
Ischemia miocardică. 622-623.623f Metabolismul miocardic. 622-623. 623f Trusa Myoscini. *Vezi* Imcirutnab pentetat
Myosin. 62.3. 624f
Myrtccuinc. 694i
Mysolnc. *Vezi* Primidone
Clorura de Myielasc. *Vezi* clorură de ambenoiium

N

Nabilone. metabolismul de. 105f
Nabumeione. 759
ca prodrog. 152 NAD. 888-889. 889f NADH. 889
Nadolol. 543. 544f NADP. 888-889. 889f Nafumostal. 447
NufciHin sodiu. 3091. 311-312. *Vezi şi* Pcnicilin(e)
clorhidrat de naftinc. 239
Naftin. *Vezi* Naftifinc clorhidrat Naja soluţie de venin. 835
Nalbufina. 743. 746. 750
Naţiune. *Vezi* Fcnoprofcn calciu Acid nalidixic. 247. 248, 248l Clorhidrat de Nulniefen. 752
Clorhidrat de nalorfină. 735. 740. 743. 751
clorhidrat de naloxonă. 740. 751 metabolismul de. lO5f
Naltrexona. 740. 741. 751-752 metabolismul de. 105
Decanoat de nandrolon. 799f. 801
Nundrolon fenproptonaie. 799f. 801 Nafazolină. 533
Naprosyn. *Vezi* Naproxen
Naproxen. 759
metabolismul de. 114
Naqua. *Vezi* Trichiormcihiazidc
Nurcun. *Vezi* clorhidrat de naloxonă
Analgezice narcotice. 731-753. Vezi *şi* Analgezice;
Metabolizarea morfinei şi a compuşilor înrudiţi ai. 87
Antagonişti narcotici. 740-741 relatii structura-activitate pt. 743 tipuri de. 751-752. 752t
narcotice . 752
Nardil. *Vezi* sulfat de fenelzină
Nasacort. *Vezi* Triamcinolon acetonid Nasarcl, *Vezi* Flunisolide
Nasonex. *Sec* Momeiozon furoat Naiucyn. *Sec* Natamycin
Natamicină. 237-238
Nateglmidc. 671
Institutul Naţional al Cancerului, protocolul de screening al medicamentelor, 392-394. 393f
Produse naturale, sinteza combinatorie a. 47-4«. 47f
Naturetin. *Sec* Bendroflumcthiazide Navane. *Vezi* Thiothixene
Navelbine. *Vezi* tartrat de vinorelbina Ncaminc. 338
Nebcin. *Vezi* sulfat de tobramicină Nebramicine. 340
NebuPcnt. *Vezi* pentamidină isetionat Nedocromil sodic. 715. 716
Ncfazodonă. 519-520
Nefrolun. *Vezi* Clorcxolone NegGram. *Vezi* acid nalidixic

Nelfmuvir. 385-387
dezvoltarea. 942. 943f
Nembutal. *Vezi* Pentobarbital de sodiu
Ncobiotic- *Vezi* sulfat de neomicină
Sulfat de neomicină. 338
Hiperbilirubinemie neonatală. 115, 126
Neosamioe. 338
Bromură de neostigmină. 563t, 564. 564f
Neostigmină metilsulfatc, 565
Neo-Sinefrină. *Vezi* Fenilefrină
Nefron
secretia nibulara activa in. 601 -602, 602f functia de
în stări edematoase. 601
în staluri hipovolemice. 601
tn stări normovolemice. 596-601. 598f-600f
celule intercalate de. 600. 600f
celulele principale ale. 600. 600f
reabsorbţia sodiului în. 597-601
structura de. 596. 597f
Ncptuzane. *Vezi* Mcthazolamidă
nervi)
motor. 548
somatic, 548
Blocuri nervoase. 687
Celulele nervoase. 679. 679f
Fibre nervoase. 679-680. 6«0f
Impulsul nervos, transmiterea. 680-681. 680f. 68Dacă. 683
Sistemul nervos
diviziuni de. 548
structura şi funcţia lui 679-685
Sulfat de netilmicină. 340-341
Netromicină. *Vezi* sulfat de netilmicină
Ncumcga. *Vezi* Oprelvekin
Neupogen. *Sec* Filgrastim
Neurohormoni, flexibilitatea conformaţională a. 34-35. 34f
Hormoni neurohipofizari, 845
Neurohipofiza. 841
Neuroleptice. 496-503
Agenţi de blocare neuromusculară. 589-595
alcaloizi curare/curarc. 590-591
depolarizante. 590
nedepolarizante. 589-590
compuşi sintetici cu activitate curariformă. 591-595
Joncţiunea neuromusculară. 589
Neuroni. 679. 679f
motor. 680
Neumntin. *Vezi* Gabapentin
Neurotensină. 855
Neurotransmiţători. 68,3-685
acetilcolină os. 548
adrenergice. 524-547. *Sec şi* neurotransmiţători adrenergici
efectele drogurilor asupra. 684
excitator. 684
stimularea ganglionară de către. 586, 587f
inhibitor. 684
eliberarea de. 683. 684f
structura de. 683. 684t
Neutralizarea, în răspunsul imun. 205
Neutralizarea modulatorilor alosterici. 489
Neutrofile. 197. 198f. 200
Nevirapină. .383
Abordarea de optimizare a geometriei NewtomRaphson. 930
Legile mişcării lui Newton. 933-934
a treia lege a lui Newton. 924
Ncxium, *vezi* Esomeprazol magneziu
niacina. 888-890. *Vezi şi* Acid nicotinic
ca antilipidemic. 661. 890
metabolismul de. 126

Niacinamidă. 890 Niculex *Sec* Niacin Nicardipină clorhidrat, 631-632 Niclosamid. 266
Nicotinamidă ademne dinucleotidă (NAD), 888-889. 8891
Nicotinamidă adenin dinucleotid fosfat (NADP). 888-889. X89f
Nicotină. 587-588
metabolismul, 87. 93. I()|, 126
Acid nicotinic. XXX-X90
ca nntilipidemic, 661. X90
metabolismul, 126
Receptori nicotinici, 548-550, 549f, 549t Nifedipină. 62% 630-631, 63Dacă
Nifurtinmx, 263
Orbire nocturnă, 870 schimb NIH, 71, 72f Nihmdron. *Sec* Nilutamid Nilutamide, 4 37, 801-802. 8O2f
ca antincoplaMic. 434
Nimodipină. 632
Nimotop. *Sec* Nimodipină
Testul cu ninhidrina. 834
Nipride. *Vezi* nitroprusiatul de sodiu Ninanin, *până la*
Nisoldipină. 632
Nisoxetina, 519
Ninite. *Ser* Niiros azodilatatoare Nitrazepam, metabolismul. 107 Nitrendipină, 632
Esteri ai acidului azotic. 625
Oxid de azot
formarea de. 624
malarie şi. 283
în relaxarea musculaturii netede. 624-625. 624f Nitrili. *Vezi* Niirovasodilotors Nitrocompuşi, metabolismul. 107-108
Nitrofurani. 252-253 Nitrofurantoină. 252. 253
Nitmfurazone, 252-253
Muştar cu azot. 394, 399-400 Nitroglicerină. 625 -626, 625l
metabolism de, 120.625
Nitmmcrsol, 228
Nitropress, *Vezi* nitroprusiatul de sodiu Compuşi Nitroso. *Vezi* Nilrovasodilatatoare Nitrosurcas. 395. 398
Esteri ai acidului azot. 625 Protoxid de azot. 486-4X7 Nitro vasodilatatoare
actiune antianginul a. 625-626 mecanism de actiune ol. 622-623. 623f.
624. 624f
metabolismul, 62 3-624, 6X5, 625f
eliberarea de oxid nitric de către. 625 stări de oxidare ale. 625t viteza si durata de actiune a. 6X51 relatii structura-activitate pt. 615(. 625 tipuri de. 626-627. 626t
Nivalm. *Sec* Galantamine Nix. *Vezi* Permetrin
Nizatidină. 7191. 720. 720l, 722 Nizoral. *A se vedea*
sistemul Kclwunu/ule n-octanol/wuler, împărţirea medicamentului în.
19-20 *
Nixies din Ranvier. 679. 6791. 6X1 Nofetumomab merpentun. 190 Nogalamycin, 416-417
Nolvadex. *Vezi* Tamoxifen
Inhibitori nonnticleozidici ai transcriptazei inverse. 383-384
Inhibitori neselectivi ai recaptării norepinefrinei. 519
Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)
ca analgezice. 753-763. *Vezi şi* Analgezice antiinflamatorii
metabolismul acidului arahidonic şi. 822 mecanism de acţiune al. 818
Noradrenalina. *Vezi* Noradrenalina Niwhlorvyclizinc, 706
Norcuron. *Vezi* bromură de vecuroniu
Nordazepam. 490
Norclgestroinina. 787f. 789
Norefedrina, metabolismul. 126
Noradrenalina. 524-547
receptorii adrenergici şi. 527-528 biosinteza. 524-525. 524f în anestezie locală, 688
proprietăţi ale. 524
structura de, 524
us simpaticomimetic, 532
absorbţia şi metabolismul, 525-527, 526f
Norctindrone, 7X6t. 787f. 7X9
în contraceptive. 79lt-792t
în terapia de substituţie hormonală. 796-797. 7961
metabolismul de. 106
Norcthynodrel. 786t. 787f. 7X9
Norflex. *Sec* Orphcnudrine citrat
Norfloxacină. 248. 248t. 249
Norgcstimute. 787f, 789
în contraceptive. 792t
în terapia de substituţie hormonală. 796-797. 796t
'
Norgestrel. 786i. 787f. 789
în contraceptive. 791 (
metabolismul de. 101
Norketamină, metabolismul. 89
Normetadona. 739t
Normodyne. *Vezi* Lubclulol
Normorfina. 741. 747
Noroxin, *vezi* Norfloxacin
Norpace. *Sec* Disopiramida
Norplunl. 7931. 794
Norpramin. *Vezi* clorhidrat de dcsipramină
19-Derivaţi de nortestosteron. 786. 786t
Nortriptilina, 517
ca metabolit activ. 134. l35t
Norvusc. *Sec* Amlodipină
Norvir. *Vezi* Ritonavir
Noscapine, 752-753
Notă. *Vezi* hidrat de cloral
Novaldex. *Sec* Tamoxifen
Novuntrone. *Sec* Mitoxantrona clorhidrat Novuiropinc. *Vezi* Homatropină metilbromură Novobiocin sodiu, 361-362
Novocaină, *vezi* Procaină
Novolin. *Sec* Insulină, recombinantă
Novolog. *Vezi* Insulină, recombinantă
Novo Seven. *Ser* Factor Vila, insulină recombinantă NPH. 85ll. 852. 852(
Abordarea optimizării geometriei NR. 930
AINS. *Vezi* antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)
Nubain. *Vezi* Nalbuphine
Spectroscopia de rezonanţă magnetică nucleară, a proteinelor. 832
Medicină nucleară, 455, 458-462
Acizi nucleici. *Vedea* ADN; ARN
Nucleon. 455
Nucleoproteine. 835
Antifunguli nucleozidici, 235
Antimetabolitex nucleozidic. .372. 375-379
Nucleozomi. 835
Nuclid. 455
Numorphan. *Sec* Oximorfon
Nupercaine, 678
Nuprin. *Sec* Ibuprofen
Nuromux. *Sec* Clorura de duxucuriu
Factori nutriţionali, în metabolismul medicamentelor. 1311. 13X 944-945
NuvaRing. *Vezi* litonngcstrel
Nyctalopia. 870
Nydruzid. *Sec* Isoniazid Nistatina. 237. 300t

O

9.10-Octadeccnoanude. ca agent de stimulare a somnului. 4X8
sistem n-Octanol/waler. împărţirea drogurilor m. 19-20
Acetat de octreotidă. X45
Ocufen. *Sec* flurbiprofen Ocupress, *Vezi* Carteolol
Otloxucin. 24X, 24X1. 250 Ulei de iarnă. 754 OKT3. *Sec* MuronHm;ib-CW Olunzapinc. 502 -503 Oleandolide. 353
Oleandomicină. 353 Olefine, oxidarea. 74-77 2',5'-
Oligoadenilat sintetaza. 202 Olivomicine. 417 Olsalu/ine degradarea enzimatică a. 3 4 ca promedicament. 4-5
Omeprazol. 722-724. 72 3t activare a, 155, 156f
Omnipcn. .Str Ampicilina
Omniscan. *Sec* Gadcxliamide
Viruşi oncologici. 372
OncoScinl. murină *Sec* Salnmomab pendetidă Oncovin *Sec* Vincristină suliat
Sinteză cu o sferă cu un compus, 46-48,5* 62
Ontak. *Sec* Dcnilcuktn dillitox
Opiophobiu, 731
Opiu. 732, 747
Oprclvckin. 1X3
Izomeri optici, activitate biologică a. 35-37.
35 f, 36f
Optimurk. *Sec* Gadoversetannde Optimine. *Sec* Maleat de azatadină Proceduri de optimizare. 5X OptiPranolol. *Vezi* Mctiprauolol Oplivur. *Sec* Azdastine hyilnxiiloridc solutie oftalmica
Administrare pe cale orală, distribuţie în. 3-5. 4f '
Contraceptiv oral*. *Vezi* Contraceptive Ulei de portocale. 229
orctic. *Vezi* Hidroclorotiazidă
Nitrali organici. *Sec* Nitrovasodilutors Nitrili organici. *Vezi* Nitrovasodilumrs Organonicreurials unfi-rnfcdi ve. 228
diuretic. 610
Orinasc. *Vezi* Tolbutamidă
Orin utilizaţi Diagnostic. *Sec* Tolbutamidă de sodiu
Ormaplatin, 42X
Ornidil. *Sec* Eflornilhine
Orfcnudrină. metabolismul de. X7 Orphcnudrine eitralc. 5X2-583 Ortocaină. 677
Onhoclona-OKT3. *Vezi* Muromonab-Cl)3
Orto-Evra. *Sec* Norclgcstromin Onhoform. *Sec* OrthiKuinc
Pooling ortogonal, în chimia combinatorie. 50-51. 62
Onlm-PreleM. Sunt terapie de substituţie hormonală
Orudis. *Sec* Ketoproten

Osmund. *Si e* Manitol
Otrtvin. *Ser* Xylometazulinc
Ovulația, reglarea ot. 774. 7741
Oxacilină sodică. 3O9i, 311. .Ser *si* penicilina st
Oxalid. 763«
Oxaliplatina. 428
Oxamiiiquină. 266-267 Oxandnn. *Sre* Oxandrolone
Oxandnilnne. 7*M. KOI
Oxaprozin. 760
Oxazepam. 491
ca metabolit activ. 134. I35i metabolism ol. 133
Oxazulidinedtuncs. 505 unitate Oxford. 302-303 Azotat de oxicnnazolc. 242 Oxidare
in biolranstormuhon. *Vezi* Drag metabolism, oxidare in proteină. 173. 174f
Aromatizarea oxidată. 101
Dezaminarea oxidativă. 89
Dehalogenarea oxidativă. 101 -103
Dehidrogenare oxidativă. 101
N-dcalkylulion oxidativ. X5
Agenți oxidanți. 223
Oxină. 261
Oxixtal. *Vezi* Oxiconazol niliatc
Oxisuran. metabolismul ot. 105-106
Oxotrvmorinc. 558, 55St
Oxy-5. *Vezi* Peroxid de benzoil hidrat
Oxy* 10. *Vezi* Peroxid de benzoil hidric Clorhidrat de oxibuproeame. 690-693. 69It Oxiehlorosene de sodiu. 224
Oxicodonă. 733. 733i Clorhidrat de oxicodonă. 746 Oxy-Contin. .Ser Clorhidrat de oxicodonă Oximetazolină. 533
Oximcthotone. 799f. «01 Oxi-morfon. 733. 733t, 746
Oxifenbutazonc. ca metabolit activ. 134.
I35t
Clorhidrat de oxifcncyelimmc. 5«! 5X2
Oxiprenulol. metabolismul ot. «9 Oxichinolină. 261
oxitetraciclină . 345l. 346-347
Oxitocina. «45-«4*6
Injecție cu oxitocină. «46t. X47
Soluție nazală de oxitocină. «46t Ozotinona. 615-616. 6151

P p53. 391 PAHA. *Vezi* p-Aminobeiizak* acid tPABAi
Paclitaxel. 425. 427-428.915
Durere, tipuri de. 731 2-PAM. formă de promedicament de. 157- 158. I58f Pamaquine. 288-2X9. 2«9f Pumelor. *Vezi* Nortriptyline Panado. *Sre* Acetaminophen *Pmuix tiiiuupicfuluo* «ginseng). 913 Hormoni pancreatici. «47-854
Pancreatină. 838. 839(Panerdipa.sc. 838. 839t
Pancreozimin. «54-855 Bromură de pancuronium. 593
Panmicină. *Vezi* Tetraciclină Panretin. *Vezi* AlitMinoin
Pantcric *Ser* Pancreatin Panthenol. «««« Pantoprazol de sodiu. 722. 723t. 725-726 Acid pantotenic. 887 888 Papain. 840 actiune catalitica ol. 837. 837f

Papase. *Vezi* Papain
Papaverină. 586. 732 activitate antispastică a. 574. 624
metabolismul de. 133
Cromatografia pe hârtie. 834
Parabeni. *Vezi* p-Hvdroxvbcnzoic acid Paraldehida. 496'
Agenți de contrast paramagnetic. 475 -477. 4761
Paraplalm. *Sre* Carboplatin
Ganglioni parasimpatici. 586-587. 5871
Sistemul nervos parasimpatic. 54«
Agenți de blocare postganglionare parazimpatetice. 572-574. .Ser *aha* Blocanti colinergici
Agenți parasimpatolitici. Sunt agenți blocanți colinergici
Parasimpatomimetice, 54«
Parathion. 570
metabolismul de. 99
Hormonul paratiroidian. 855-856 metabolismul, 111 în sinteza vitaminei D. 876
Injecție cu paratiroidă. 855
Parcdrine. *Vezi* Hidroxi-amfetamina
Administrare parenterală, distribuție de medicamente în. 4f. 5 6
Paricakitnl. «79
boala Parkinson. 574
Parnate. *Vezi* Sulfat de tranilcipiominc Sulfat de paromomicină. 138-339. 3381 Paroxetină. 51«
Urmărire"!. *Sec.* Clorhidrat de etopropazină Agonişti parţiali, 489
Salol parțial. 755
Plasă de paniculă metoda Ewald. 934
Coeficientul de partiție. 17-21. I8f. I8i aclisily biologic und. 17 21. IXt. 19|
Partitionare plienomciia. 18-19 Pasteurizare. 2181
Patliilon. *Ser* Tridihexcllty I clorură
Teoria ratei Paton. 572
Principiul excluderii Pauli. 937
Pavuhm *Sec* Pancmonium brontide
Paxil *Sec* Paroxetină
Paxipam. *Vezi* Halazepam
PC. 17-21. 18f. IXl
K'Hs (hiphcmlsi policlorurate, mciabolism of. 71
PCP. Fenciclidina Sre (WP)
PCdiamicină. *Vezi* Erythromycin eihylMiccmatc
Pcdiculicidcs, 268 Peganoiie. *Sec* Ethotoin
Pegaspargaze. 429. 431 -432
Pcgasys. Ser Interferon alfu-2u
Interferon alfu-2u pegilat. 1X0. IXOi
Pelagră. 890. «91
Pemirolast soluție oftalmică de potasiu. 716-717
Pemolina. 514
Penhntcn. *Sec* Ampicilină
Pcnhmolol. 543. 5441
Penciclovir. 37«
Pcnetrex. Ser Enoxaein
Penfluridol. 501
PeniellitHs). 302-314 rezistență la acid de. 309i acy lureido-subsihutcd. 308 alergie la. 308- 309 rezistență bacteriană la. 305 307 ^inhibitori de lactamaze cu. 314-315 clasificare a. 309. KNi productie comerciala ot. 302-303 degradare a. 304 305. 3061 descoperirea şi dezvoltarea. 299 extins-speetnun. 307-308
indicatii lur. 307 30«. 309t mecanismul de acțiune al. 3001. 31)1-302 nomenclatura lor. 303 absorbția orală a. UXh IKnicillinasc-rcsi.slant. 307 proprietăți ale. legarea de proteine 3O9t a. 308. 30*8 solubilitate ot. 304 spectrul de activitate al. 307 308. 3091 stereochimie a. 303. 3O3f structura «9. 302t 303t sinteza ol. 304. UMI. 1061' unitati de. 302-303
Peiiiciilinase-icsisiaiit iKmiciltins. 307 fVnicilhnascs. *06
Penicilina G. UW-310. 309i
Penicilina G benzatină. 310
Penicilina G procaina. 310 Penicilina N. 31« 319 Penicilina V. 301. 310 Pennyroyal. 915
Pcmuerythnlol ictrannralc. diluat. 625». 627 Pcniulusidc. 3X7 IKK
Pentagastnn. 854
Pcntam 300 .Sre Isetionat de pentamidină
Peniametilmchimrnc. 429 Pentamidină. 668
Pcmamidmc isetionat. 262 Peiituquine. 288- 2X9, 2«'>f
Pentazocină. 740. 74 3. 750-751 metabolismul de. 80. 1.0
Pctnhtane. *Set* Methoxyfluranc Peniob.irbit.il.
metabolismul de. 81 Pentobarbital de sodiu. 494(. 495
Pcntostum. *Ser* Sodium stibogluconate Pcntostulin. 408. 413
Pcntnthal Sodiu. *Vezi* Hiiiipctnal sodium Pcntntol .Ser
Peniaeiylhritol tetramtrate.
diluat
Penh Icnetelnizolc. 510 Pen Vee. *Ser* K-ntcillin V Pepcid
Vezi I amolidme Peptavlon. *Sec* Pcntagasirm Boala acidului peptic. 7IX- 719 Secreție de acid peptic. 7Ix. 7181
Peptide, sinteza combinatorie ot. 43. 44f.
451
Pepioide. corobmaioniil svnihcsis of. 43-46. 45f. (.2
Ionizare procentuală. 15
Pcrcodan *Ser* Clorhidrat de oxicodonă Penaclin Sre
Ciproheptadină Perineurium. 6X0, 6«0f
Sistemul nervos periferic. 548. 679 Perorate. *Vezi*
Pcniaetythntol leirainlnitc. diluat
Pcrmapcu. Srr Penuitlm G benzathine Permetrin. 268
Pcnnihl *Sec* Clorhidrat de flufenazină Anemia pernicioasă. «95
Perfenazina. 499t. 500
Persuniine. *Vezi* Pipiridamule
Pcrtotrane. *Vezi* IkMpraiuinc clorhidrat I'crtiml. 72. 76h
metode K'rturbaiion. 939
Pesticide, einig metabolism şi. 131 Pestox III. .Sc <• Schraden
PET (tomografie cu emisie de pozitroni). 456. 460
4601.4611'
Ki. *Sre* Wostaghmdints) PG svnlhelasc. «19
PGH ., «20
PGH sintetaza. 819 «20. «22
PGh. 820
derivate ale. 823 825

glicoproteinele P. în rezistența la medicamente. 392
PH
calculul de. 13-14
vs. ionizare procentuală. 15
pK„ şi. 15-16. l5f. 16t
Vectori fagi. 165-166. l66f
Fagocitoză. 197-198. l98f. 204-205
Fagolizozomi, 197-198. l98f
Phagosomes, 197. l98f
Farmacogenomica. 193
Farmacognozie, 905
Activitate farmacologică, predicție statistică a. 17-26
Screening farmacologic. *Sec* Drug design; Screening
Conceptul de farmacofor, în proiectarea medicamentelor, 944
Clorura de Phemerul. *Vezi* clorură de benzetoniu
Phcnaeainc clorhidrat. 694t
Fenacetină. 761t, 762
metaboliți activi ai. l35t metabolismul . 98. 116
Fenadoxonă. 739t
Fenazocină, 740
Fenazopiridinc. 253-254
metabolismul de. diferențe de specii m, 129. l29f
Fenbenzamină. 704. 705
Fenciclidina (PCP). 520. 521
metabolismul de. 82
psihoza din cauza. 497-498
Phendimetrazine țarinile, 514
Fenelzina, metabolismul, 122. 123f
sulfat de fenelzină. 515. 5151
Phenergan. *Sec* Clorhidrat de prometazină
Feneridina. 736t, 737
Fenetidină, 76lt. 762
Phenetsal. 76Ea
Fenformină, 668
tartrat de fenindaminc. 709-710
Maleat de feniraminc. 708
Feniruminele. 707-710
Fenmetrazina, metabolismul. 89. 101
Fenobarbital. 494. 494t
ca anticonvulsivant. 504
noi anxiolitic/sedativ-hipnotic. 494. 4941
interacțiuni medicamentoase cu, 131
ca inductor enzimatic. 131 metabolismul de. 70
Phcnocoll, 76lt. 762
Fenol(i), 217, 221-223
corozivitate a. 14-15
glucuronidare a. 115 lichefiat, 221 metilarea. 125-126
de actualitate. 234-235
Coeficientul fenolului, 221
Fenotiazinci
antihistaminic. 710-711 antipsihotic. 498-500. 499t
metabolism al. 87 de analogi de inel ale. 499
Acizi fenoxiactici. 613-615
Fenoxibenzamină. 540
Fenoximetilpenicilina. 310. *Sec* Pemcilină(e)
Fensuximidă. 505-506 metabolismul , 109
Fentermina, metabolismul. 91-93
Clorhidrat de fentermină. 513
Rășină schimbătoare de ioni fentermină. 513
Fentolamină. 539
Fenilalanina, suprimată cu hidrogen. 23-24. 24f. 24t. 25t
Fenilbutazonă. 762. 763t
metaboliți activi ai. 134. l35t metabolism al. 70, 82. 114
Phcnilcarbinol, 229 Fenilefrină. 532-533 2-Fcniletanol. 229
Alcool feniletilic. 229 ^•Fenilcihilaminc. relatia structura-activitate pt. 530-531 5-fenilhidantoină. metabolismul de. 109 Acetat de Phcnylmcrcuric. 230 Nitrat de fcnilmercuric. 230 Fenilmetanol. 229 Fenilpropanolamină. 538-539
Salicilat de fenil. 756 Fenitoină sodică. 505. 505t ca anuaritmic, 639-640 ca anticonvulsivant, 505, 505t
interacțiunea cu izoniazida. 124 metabolismul de. 70. 124. 132. 133 diferențe de specii în, 128 pHisoHex. *Vezi* hexaclorofen fleomicine. 417 Esteri de fosfat, ca promedicamente. 149, l49f Fosfocol. *Vezi* Fosfat cromic P 32 Inhibitori de fosfodiesteraza 5, situsuri active ale. 29. 30f
Sistemul fosfoinozitol. 552
Iodură de fosfolină. *Vezi* iodură de echotiofat Fosfolipaza C. 552 Muștar cu fosforamidă. 396. 396f Fosforotionați. 568 Fosfor-30. 457 Fosforilarea
în sinteza ADN-ului. l54f. l55f de promedicamente, 153-154. l55f Terapie fotodinamică, pentru cancer. 430. 433
Efect fotoelectric 936 Photofrin II. *Vezi* Portlmer sodiu
Physostigmine. 563-564. 563t, 564f Salicilat de fizostigmină. 564 Sulfat de fizostigmină, 564 Filogen. 778-779. 778f Phytonadione. 884-885 conversie menadionă în. 5
Picrotoxina. 510
Clorhidrat de pilocarpină. 560
nitrat de pilocarpină. 560 Pimaricin. 237-238 Piminodină. 736t. 737 Pimozide. 501 Pindolol. 543. 544f Boala roz. 891
Pinocitoză, 5
Pini, în sinteză combinatorie. 44. 45f. 62 Infestări cu oxiuri. 265
Pioglitazonă. 672
Pipanol. *Vezi* Clorhidrat de trihexifenidil Pipecurium hromidc. 593 Piperacilină. *Vezi şi* Penicilinele) spectrul de activitate al. 308
Piperacilină de sodiu. 309t. 314 Pipcracilină-tazobuctam. 316 sulfat de piperazină estronă. 780 structura de. 777f
Piperazina(e). 265. 706-707. 706f
Clorhidrat de piperocaină. 690-693. 69lt Piprucil. *Vezi* piperacilină sodică
Pirarubicina. 416
Pirbuterol. 536
Piretanida. 61 Dacă
Piritrexim. 410-411
Piroxantronc. 429-430
Piroxicam. 760
Pitocin. *Vezi* oxitocină injectare Pitressin. *Vezi* Vasopresină injectabilă Pitressin Tannate. *Vezi* tanat de vasopresină Hormon antidiuretic hipofizar. *Vezi* Vasopresină
Gonadotropine hipofizare. 774-775. 774f Hormoni hipofizari. 841-844
Promitate acid pivalic. 145. l45f
pK $_4$. 13-14. 14t, l5t
rezistență acidă/bază şi. 14 distribuție de droguri şi. 16-17 la sută ionizare şi. 15-16. l5f. l6t ajustări pH şi. 15-16. l5f, 161 de valori pentru. 9481-9561 solubilitate în apă şi. 16
Bariera placentară. 6
Ftcidil. *Vezi* Etclorvinol
Teoria cuantică Planck. 935-936
Plaquenil *Vezi Plasmakinine* de hidroxiclorochină . 856-857
Vectori plasmidi. 165-166. l66f *Plasmodium ovale*. 282. 283-285. 284f *Plasmodium* spp.. 282. 283-285. 284f
acțiunea medicamentului împotriva. 284-285 genomul. 285
infectare prin, 284-285. 284f. *Vezi de asemenea* Ciclul de viață al malariei. 284f tipuri de. 283
Plasmodium vivax. 282. 283-285. 284f trombocite
receptorii de fibrinogen pe. 633-634 funcții ale. 665-666
Agregarea trombocitară, 665- 667. 666f inhibitori ai. 666-667
Platinol. *Vezi* Cisplatin
Complexe de platină. 428
Platomicine, 417
Plavix. *Vedea* Clopidogrel
Plegine. *Vezi* tartrat de phendimetrazină
Plcndil, *Vezi* Felodipina
Plicamyein. 414, 417. 424
Celulele stem pluripotente, 177, l78f. 197. l98f
Metoda PM3. 938
Pneumocanadine. 246
Vaccinul pneumococic. 215
Pneumocystis carinii, 26()
Podofilknoxină, 424
Polaramină. *Vezi* Maleat de Dexchkirphemratnine Funcții de polarizare. 938
Algoritmi de piding. 933
Vaccin antipolio. 210. 2!2t
Rășini de poliacrilamidă, în chimie combinatorie*. 49
Bifenili policlorurați (PCB), metabolismul. 71
Policilină. *Vezi* Ampicilină
Hidrocarburi aromatice policiclice, carcinogenitate ol. 74. 74f
Antibiotice poliene. 235-238
Polietilenglicol, în chimie combinatorie, 49. 62
Reacția polimerazei în lanț, în chimia combinatorie. 52. 62
Mărgele polimerice, în chimie combinatorie, 48-49,60
'
Polymox. *Sec* Amoxicilină
sulfat de polimixină B. 357-359
Polimixine. 300t. 357-358
Antibiotice polipeptidice. 355-360
Superp;tr.miagnctic won oxide particules (SPIO) acoperite cu polizaharidă. 477
Rășini de polistiren, în combinație chcinhuy. 49
Politiazidă. 605-610. 606t, 608t. 620 Pondimin. *Sec* Clorhidrat de fenfluramină Ponstcl. *Vezi* acid mefetiinic
Porfimer de sodiu. 430. 433
Porfiromicină. 419
Porlamine. 833l

Mamazol. 244
Posicor. *Vezi* Mibefradil
Clonarea poziţională. 167, 1671
Scanare poziţională. 51. 62-63
Agenţi inotropi pozitivi. 655-657
Emisia de pozitroni. 456
Tomografia cu emisie de pozitroni (PET). 456. 460. 4601.461 f
Contraceptive postcoitat. 794-795
Deschizători de canale de potasiu. 654-655
Canale ionice de potasiu. 6X1-683. 682f. *Vezi şi* canale Ion
Canale de scurgere de potasiu. 681
Sorbat de potasiu. 230
Diuretice care economisesc potasiu. 616-618. 616f preparate de. 620
Povidonă-iodinc. 223
Poiciniscs. 370l. 372
Pradimicinele. 246
clorură de praltdoximă. 571
Clorhidrat de pratnoxină. 694t
Prandin. *Vezi* Repaglinidă
Primal. Vezi Diphcmanil methykulhle
Pravachol. *Vezi* Pravastatin
pravastatina. 663
Prazepam. 491
Praziquantel. 267
Prazosin. 540-541. 54Ea. 652 metabolismul de. 98. 109
Preccf. *Vezi* Cefuranidc
Precipitare. 175 în răspunsul imun. 205
Precose. Vezi Acarbose
Prednicuibate. 808f. 813
Prednisolon, 811 metabolismul de. 110 activitate relativă a. 809t volubilitatea de. 770t structura de. 807f
Sare de prednisolon N3PO4, solubilitate de. 770t
Prednison. 811 metaboliţi activi ai. 135t ca nelineoplastic. 435 activitate relativă a. 809t
Sarcina hCG in. 775 placentul arzător in. 6
Pregnenolon, în biosinteza steroizilor. 768. 769. 769f
Premarin. *Vezi* estrogen(i)
Prcmpha.se. *Vezi* Terapie de substituţie hormonală
Prcmpro. *Vezi* terapia de substituţie Honnone
Conservanţi. 228-230
Prevncid. *Vezi* Lansoprazol
Clorhidrat de prilocaină. 690-693. 692t
Primacor. *Sec* Milrinone
Primachina. *288-289. 289f. 29Sf*
Hipertensiunea pulmonară primară. 823-825
Prinuxin. *Vezi* Imipcnem-cilustin
Primidona. 506
metaboliţi activi ai. 1351
Celulele principale, ale nefronului. 600
Analiza componentelor principale. 58. 63
Principen *Vezi* Ampicilina
Prinivil. *Vezi* Lisinopril
Priwohne. *Vezi* Tolazolina
PriMinamycrns. 36.3
Privine. Vezi Nafazolina ftoAniatina. *Vezi* Midodrine
PioBinlhine. *Vezi* Probenecid bromură de propantelină, metabolismul. 70-71
Protocol, 662
Procainamidă. 638
metaboliţi activi ai. I35t
metabolismul de. 109. 122. 124
Clorhidrat de procainamidă. 638 Procaină. 678 Clorhidrat de procaină. 690-693. 691t Procan SR. *Vezi* clorhidrat de procainamidă clorhidrat de procarbazină, 397, 402
Procardia. *Vezi* maleat de proclorperazină de nifedipină. 4991. 500 Procrit. *Vezi* Epoetină alfa Prociclidinc clorhidrat. 583-584 Prodilidinc. 7371. 738 Prodroguri. 109. 142-159 uctivul de. 142-144. 152 prin clivaj azoic. 149-150. I51f chimic. 155. I56f prin oxidare. 152 prin fosforilare. 153-154. I55f prin reducere. 152-153. 153f avantaje ale. 142. 154-155 promovarea alcoolului pentru. 144-149. I45f-I49f amină. 149. 150f legătură azoică şi. 149-150. bioprecursor I51f. 142. 143. 152-155 în chimioterapia cancerului. 156 carbonil promoietice pentru. 150-152. 15Dacă promovarea acidului carboxilic pentru. 144-149. I45f-149f legat de purtător. 142-143. 145-152 ca sisteme de livrare a substanţelor chimice. 155-159. 157f-L59f definiţie a. 65. 142 douhlc-ester. 146-147. I48f distributie de droguri si. 4-6 esteri. 144-149. I45f-I49f ale grupurilor funcţionale. 144-152 hidroliza de. 146-149 bazele Mannich şi. 149. !50f metabolism al. 142. 146-149 reciprocă. 142-143 promotii si. 142 solubilitatea de. 5. 142, 145. 147-149 pentru unpalatahlc parent drags. 145-146 Infecţie productivă. 367 Stereoselectivitatea produsului. 103. 132-133 Proenzime. 837 DIU Prugcstascn. *Vezi* DIU progesteron
Progesteron us antineoplazic. 434 activitatea biologică a. 785-786. 786t biosinteza. 769. 769f. 785 formulări ale. 788 metabolismul de. 785. 786f structura de. 787f
DIU cu progesteron. 793t. 794 Receptorii de progesteron. 773 Progestative. 785-789 ca antineoptatice. 434 activitatea biologică a. 785-786. 786t biosinteza. 769. 769f, 785 în contraceptive. 779. 790-794. 79lt-793t endogen. 785 în terapia de substituţie hormonală. 796-797. 796t. 797f metabolismul de. 785. 786f produse. 787 activitate progestaţională a. 786. 786t clase structurale de. 786. 787f sintetic. 786 utilizări terapeutice ale. 787
Proguanil şi atovaquone. 29 Dacă. 292. 292f ProHance. *Vezi* Gudoteridol
Proheptazina. 738 Proinsulină. 847. 848f. *Sec, de asemenea*, Insulină, recombinantă
Prolactina. 844 hormon de crestere corionic, 845 metabolism de. Bolnav
Honnone care eliberează prolactină. 841 Proleukin. *Vezi* Aldesleukin Prolixin. Clorhidrat de flufenazină Promazină. 498. 4991 Clorhidrat de prometazină, 710-711 Promctrium. *Vezi* Progesteron Promoietics, prodrog. 142
Promotori. 168
Injectare promptă de insulină zinc. 8511 Pronestyl. *Vezi* clorhidrat de procainamidă Pronetalol. 542 Prontosil. 149. 15Daca. 269
Propacil. *Vezi* Propiltiouracil
Propadrina. *Vezi* Fenilpropanolamină Propafenona. 640-641
2-Propanol. metaboliţi activi ai. 220 Bromură de propantelină. 582 Clorhidrat de proparacaină. 690-693. 69 lt
Propecia. *Vezi* Finasterid Properidină. 736t Propină. *Vezi* Dipivefrin Acid propionic. 233 Propofol. 488
Clorhidrat de propoxicaină. 690-693. 69Ea
Propoxifen. 738. 739t metabolism al. 85
Clorhidrat de propoxifen. 749 Propoxifen napsilat. 749-750
Propranolol. 542-543 metaboliţi activi ai. 135l metabolism de. 70. 89. 103. 112-114. 114
Propilamine. 707-710. 707f Propilhexedrina. 538
propiliodonă. 484 Propilparaben. 229 P-hidroxibenzoat de propil. 229 Propiltiouracil. 674 metabolismul de. 114. 126
Proscar. *Vezi* Finasteride
Proscd/OS. *Vezi* salicilat de fenil medicamente derivate din prostaciclina, proiectarea şi dezvoltarea. 823-825. 824t-825l
Prostaglandin(e), 666-667. *Vezi şi* Eicosanoid(s) antiuker. 726 activitatea biologică a. 822t biosinteza. 818-822. 8l9f. 820f în coagulare. 666-667 descoperirea si dezvoltarea. 818. 819f. 820f metabolismul de. 82Dacă. 822
Proiectarea şi dezvoltarea analogilor de prostaglandine. 823-825. 824t-825t
de investigare. 824t-825t oftalmic. 823, 828
Prostaglandina D> 822t
Prostaglandina Ei. 822t. 827
Prostaglandina Ei ciclodextnn. 827 Prostaglandina E ₂. 822t. 827 ca abortifacnt. 795. 795f
Prostaglandina F ₂. 822t
Prostaglandina F? ₙ. 827 ca abortifacnt, 795. 795f
Prostaglandin Hj. 820
Prostaglandin L. 820. 822t
Inhibitori de prostaglandine. 754
Prostaglandina K 822t
Receptorii prostanoizi. 825-827. 826t Prostanoizi, pentru uz veterinar. 828-829 Prostaphlin. *Vezi* Kit ProstaScint
Oxacilină sodică. Vezi Capromub pendetide Prostat. Vezi Metronidazol
Instate cancer antiandrogeni pentru. 801-802. 8021 estrogeni pentru. 779
Prostin E2. .Vezi l'rosiaglandin E« ProMin F2 Alpha. *Si c*
Prostaglandin F.«„ Prostin VR PwImIu. *SIT* Prostaglandin
I., Protamines. 833« Protamine sulfate. 667
Suspensie de insulină de zinc protamină. 85lt. 852. 8521
Cataliza proteazei. 837. 8371 Inhibitori de protează anti-HIV, dezvoltarea 1X4-W7 a. 942. 94.1f anlineoplastic. 446-447
Proteine(e). Vezi *uko* ReiepiiirM acută ph;i<. 201. 20)1 agregare ot. 175 comportament amfoter al. 833 /^eliminarea. 173, 1741 sânge. 857 858 îngropate. 833 chimie de. 173 175. 1741 ehimenc. 168-169 în screening-ul de droguri. 172 clasificare ol. 83.1 teste de culoare pentru. 834 confurinarea de. 831-832. 832f. 815 interacţiuni medicament-receptor şi. 28 conjugat. 83,1 dezamidare a. 173. 1741 denaturare a. 173 175. 83.1 0<KCuhlion ol. 175 fuziune. 168-169 în screening-ul de droguri. 172 hidroliza ol. 173. I74f forţe hidrofobe asupra. 831 instabilitate chimică. 171. 1741 fizic. 173 175 oxidare ot. 17.3. J 74t modificări posttranslaliomtl ale. 162-161. 1631 precipitatii ot. 175 produse. 814-835 proprietăţi ale. 8.1.1 purificarea. 833 racemizare ol. 173. I74f recombinant. 168- 169 imunogenitatea de. 175 separare şi identificare ol. 834 simplu (adevărat). 8.11, 8.1.1. 833l solubilitate ol. 833. 833t structura de. 162. 173. 831 - 833. 8311. 8321 dalnbases de. 39 40 factori care afectează. 832-83,1 suprafata adsoquinn ol. 175 sinteza ot. 162 16.1. 1631
l'roiein obligatoriu. 6 7 Proteina C. 665. 883 Enzime proteice, .'iw Enzime Hidrolizate de proteine. 830-831
Prnicin kinaze, în liiniiirigcnesis. 438 Proteina S. 88.3
Inhibitori ai proteinei tirozin kinazei. 438-440 Proteomica. 19.1 în dezvoltarea drag. 449 Protrombina, 663. 664. 664f. 664t. 665 Protonix. 5rr Pantuprazolc sodiu Inhibitori ai pompei de protoni. 722-726. 72.11-7251, 7231 activare ol. 155. 1561
Clorura de Pnnopam. Ser Pralidi»xime clorură
Protoporfirina IX. în citocromul P-450. 67 Protriptilină, metabolism ot. 76
Clorhidrat de protriptilină. 517
Protropin. *SIT* Snmaircm Proventil. *Ser* Albuterol Provera.
.Ser acetat de medroxiprogesteron l'rovigil. *Ser* Modafinil
1'roviiamm A. 869-870
Provitamina D. 875
l'ro/nc Seo Fluoxetine PscudocImlineMenisc, 560- 561, 5611
i •(I » Pseudoefedrina, 538
Pscndonioii.il infectii rezistente la aminoglicozide, 3.16 cefalosporine pt. 325. 326t /<kiitain-rezistent. 325
Pscudoniomv acid A. 362-36.1
Pseudoiropină. 575
Psilocină. 521
Psilocibina. 521
Psihoze. 496 498
Pnlrmvon iiirbuhajcr. *Ser* Budcsoiiide
Hipertensiune pulmonară. 823-825
IMiuo/v mine. *Ser* Doniasc alia
Corticotropină purificată. Si r Repository injectare de corticotropină
Nucleotide purinice, sinteza de novo a.

402-404,40.11-4041
Purineihii! *Ser* 6-Mcreaptopurine PVI'-iod *Sec* Povidonă-iodinc
Py deschis St r Carbcnieillin disodic
Pamoat de pirantel. 265
Pyra/inamidc. 254. 255 256
Pyra/inecarboxamidă. *Str* Pyra/inamidc
Py razolcs. 762
Pyrazolidtne. 762
Derivaţi de PyrazoJidincdionc. 762-763. 76.li
ISrazolină. 762
Derivaţi de pirazolonă. 762
Pytibcn/amină citrat. 705
Testul cu piridină, ninhidrina pentru. 8.34
Pyndiiini. *Vezi* Bromură de Plieiia/opiridină piridostigmină. 56,11. 565 Piridoxal. «91
Piridoxal 5 fosfat. 892-894
Pyiidoxaniinc. «91
Piridoxina. «91-894
deficienţă ot. «91 surse alimentare de. «92 descoperire ol. «91 hormoni şi. «93 894
proprietăţi ol. 891 -894
Clorhidrat de piridoxină. «94
Piridoxol. 892
Maleat de pirilamină. 705
Pirimetamina. 271
Pyninctliamine*su!!adiuzina. 270t
Pyriniethatniue-sulfadoxinc. 2891-2911. 290-292. 296«
Antagonişti nucleozidici de pirimidină. 408. 409f
Pynwil. *STAŢI* Pirrubutamină fosfat
Pymibulammc fosfat. 709 PZI insulina. „5Ea. «52. «52t
Racemizare, proteine. 173. 1741
Ruccnioramtde. 7.1«. 73*A
Rxcmurphan. 73«- 739, 750
Radaml. .Vezi Bcnzniduzolc
Radiaţia. 454 • 45« anihilarea, 456 biologic eifecK de. 457-45« definiţie a. 454 efect direct ol. 457 electromagnetic*. 454 efect indirect al. 457 ionizant. 454. 457 promoveaza de. 454-45(> dezintegrare radioactivă şi. 455 -457
Doza absorbită de radiaţii. 457
Dozimetria radiaţiilor. 457
Dezintegrare radioactivă. 455-457
Codificarea radiofrecvenţei. 53
Radiografie. 472-473
Proceduri radiologice. 478-4«!
agenţi de contrast pentru. 472-484. *Ser, de asemenea,* Radiofamniceuiicals
radiotrasoare pentru. 458-472
Radionuclizi. 455. 457-462. *Vezi tilsf>* Radiofarmaceutice
fiica. 455 părinte. 455 producţie de. 461-462 proprietăţi ale. 454-456 transformarea de. 455-457
Truse de radionuclizi tesi, aiuibtxlv monoclonale. 190-191
Radiofarmaceutice. agenţi de contrast 454-4K4 . 472-4S4. *Sec si* agentii Conirusi fluor. 468 galiu. 468 indiu, 469-471 iod. 468- 469

Q

studii QSAR. 17 -23 mixlcl biliniar in. 21 - 22. 21 f live dimensional. 23 liiUHliniensinnal, 23 variabile identitare în, 23 model liniar în. 21 -22. 21 f »r-octanol/watcr system in. 19 20 model parabolic in. 21-22. 2lf coeficient de partiţie în. 19-21 parametrii fizico-chimici în. 21, 2lt modele predictive pluinnavoptiote şi. 944
în selecţia substituenţilor, 22-23. 23t ihrec-dimcnsional, 23. 3«-39
Quadraincl. *SIT* Samarium SM 153 lexidronarn Relaţie cantitativă stnicmrc-acuvitate (QSAR). 17-23. .Seo *si* studii QSAR
Puncte cuantice, 53
Mecanica cuantică. .1«. 923
în proiectarea de drag asistată de computer. 935-939
Quar/an. *Vedea* Bromură de clidiniu
Quazepam. 492
Questran. *SIT* răşină colestiramină
Quetiapină. 502-50.1
Clorhidrat de quinacrin. 2931. 294
Qumaglute. *Vezi* gluconat de chinidină
Clorhidrat de quinapril. 646, 6471. 647t
Quinclazonă. 607-610. 6071. 609t. 6 20
Chinidină. 286. 2«6f. 287. 295t metaboliti activi ol. 135i metabolism ol, 77
Gluconat de chinidină. 638
Galacturonat de chinidin pily. 63«
Sulfat de chinidină. 637-63«
Chinină. 286 -287. 2861. 295l
Chinolone. 247-252
proprietăţi ale. 247 -24«. 249f tipuri de. 24« -252
Qinnophcnol, 26)
Qumosol. *Vezi* «-Hidroxiquiiiolinc
Quinupristin-duHbpnsiin. 363
QVAR. *Sec* Ik'dimiclhasnne dipropionatc

R

Rahcprazol de sodiu. 722. 723«. 726
Pantotenat racemic de calciu. 888
Amestecuri racemice, metabolismul. 132

monoclonali . 470 radiotrasoare. 458-472 tehneţiu. 462-467 taliu, 472 xenon. 472
Agent radiolhenipcutic*. 444—145
Radiotracers, 458-472. A?r, *de asemenea* Radiofunnaceuneale
Raloxifen, 78lf. 782. 783 acţiuni jgouiM/antagoiiiste ale. 29
Ramipril. 647f, M7t, 648
Screening aleatoriu. eu
Ranitidină. 7191. 720. 720t. 721 -722
RAR.*. X72
Proteina Ras, 438-439
Raport 1,5 substanţe de contrast. 473
Raport 3 substanţe de contrast. 473
Design raţional de tracţiune. l 2. 919. 920. 940. *Sec si* Drag design
Raudixin. *Ser* Rauwolfia
RauScd. *Vezi* Reserpine
Rmiscrpal. *Sec* Rauwolfia
Rauval. *Sec* RauwolHu
Rauwolfia. 650
Ruuwolfia serpentina. 650
Rayderm *Vezi* Phenyl salicvkilc
tehnologia rDNA. 16.3 194. 858 860. 859t.
Ser, de asemenea, Biotehnologie în izolarea receptorilor. 28 de trepte in. 858-860
Reboxetină. 519
Receptor! s). 8-9. 27-29. *A se vedea, de asemenea, anumite tipuri* de afinitate pentru. 8 asimetria de. 35-37
himeric. 169. l69f clonare a. 28. 172. *Sre de asemenea*
Clonarea distributiei de. 9. 28-29 drag binding hy. 27-28
screening virtual pentru. 55
trageţi interacţiunile cu. *Consultaţi* interacţiunile tragere-receptor
flexibil. 28
ca zone funcţionale. 28 eterogenitate ot. 169- 170. 170t
izolare a. 28
legat de membrană. izolarea de. 28
orientare a. 28
proprietăţi ol. 27-29
specificul. 28
structura de. baze de date de, 39-40
variabilitate în. 28-29
Design <irag bazat pe receptor. 55. 939-944
Analiza tehnologiei de selecţie şi amplificare a receptorilor (r-SAT). 171
Inhibitori ai receptorilor tirozin kinazei. 438-440
Tehnologia ADN recombinant. 163-194, 858-860, 859t. *Vezi şi* Biotehnologie
Prelucrarea ADN-ului în. 172. 860
Producţia de ADN în. 164, 166-168. 860
în izolarea receptorilor. 28 pas* in. 858-860
Produse drag recombinante. 859t-860t. 860-863. *Sec, de asemenea,* Biotehnologie *amt specific prtxlitris*
Proprietăţi ADME. 175
bioavaiUbihty of. 175
drag livrarea de. 175 metabolismul de. 175 de tipuri de. 175-191
Proteine recombinante. 168-169. *Sec, de asemenea,* imunogenitatea biotehnologiei de. 175 prelucrare a. 172
Recombinaţi. *Sec* Factorul VIII!. recombinant
Recombivax, 186, 860t Inhibitori de 5o-reductază, 802-803, Reducere 8O3f, în biotransformare. *Vezi* Metabolismul medicamentelor, reducerea în
Redux. *Vezi* Dex fenfluramină
Blocuri nervoase regionale. 687. *Sec «Iso* Anestezice locale
Regioselectivitatea, în metabolismul drag. 133-134
Regiline. *Sec* Phcntolumine Regranex Gel. *Vezi* Beeaplemtin
Insulină regulată, 851. 8511. 852i Rclufcn. *Vezi* Nabumctone
Remcron. *Vezi* Mirtazapină Remicade. *Vezi* Infliximab
Remifentanil clorhidrat, 748-749 Reminyl. *Vezi* Galantamina Rctmxlulin, *Vezi* Trcprostinil
Remoxipridă. 502
Excreţia de rezistenţă renală. 4f. 8
Insuficienţă renală, trage metaboliţii în interior. 134
Reabsorbţia renală a substanţelor dizolvate. 596-601. 597f-600f. *Vezi şi* Nephron
Toxicitatea renală, a sulfonamidelor. 122, 274 Rcncsc. *Sec* Polythiazidc
Sistemul renină-angiotensină, în reglarea tensiunii arteriale. 642-645. 643f-645f
Inhibitori ai sistemului renină-angiotensină. 645-646, M6I
ReoPro. *Sec* Abcixiinab
Repaglinidă. 671
Răspunsuri. 165
Genele reporter, în screening-ul drag, 171-172
Injecţie cu corticotropină de depozit. 842. 842t
Rcscinnuminc. 529
Rcscriptor. *Sec* Dclavjrdinc Rescula. *Vezi* Unoprosionc
Reserpine. 529. 650. 650f Reservoid. *Ser* Reserpine
Resins, în sinteza combinatorie. 48-49, 48f, 63
Resorcinol. 222. 233-234
Resovist. *Vezi* Fcrrixan
Durere respiratorie. 201
Potenţial de odihnă. 680
Rcstoril. S'â* Temazepam
Endonucleaze de restricţie. 164-165. I65f. I65L86O
Retcpla.se, 184. 1841
Rctcvasc. *Vezi* Rctcplase
Sistemul reticuloendotelial. 198-200. I99t Relin-A. *Vezi* Tretinoin
Retina, vitamina A şi. 871-872 albinwa-Rclinal, 872, 872f
Retină, biosinteza. 879
Acid retinoic. 867. 870
activităţile biologice ale. 872 metabolismul de. 869
Receptorii acidului retinoic. 872
Retinoizi. *Sec, de asemenea,* Vitamina A activitate antineoplazica a. 430 definiţie a. 868
Receptorii retinoizi X. 872
Retinol, 868. *Sec, de asemenea,* Vitamina A absorbţia, 869 esterificarea. 869 metabolismul de. 869
allL/mar-Rctinol. 867. 868 biosinteza de. 872. 872f
Proteine care leagă retinolul. 869 Retrovirusuri. 371-372. 380 Inhibitori de revers transcriptază. 372. 379-381
nonnudcosidc. 383-384 rezistenta la. 382
Transcriere inversă. 371-372. 380 Rcvcx. *Sec* Nalmcfcne clorhidrat
Re Via. *Vezi* Naltrexona
Rexolate. *Vezi* thmsilicylat de sodiu Rhinocort. *Sec* Budcsonidc
Rhodopsin, 871. 872. 872f Rhylhmol. Arc Propafenone
Ribavirina. 381-382
Riboflavină, 890-891
Richardson abordare, 922 Rifabutin. 257, 258 Rifadin. *Vezi* Rifampin Rifampicin. *Ser* Rifampin Rifampin. 254. 257-258. 300t rifamicine. 257-258 Riniactan *Vezi* Rifampin
Rimantadine. 372 373 Rimexolonă. 810. 81 Dacă. 813
Echivalente inele, 41
Pecingine. 230. 231. 23lt. 233-235 *R* izomer. 35-36. 37 f
Risperdal. *Vezi* Risperidonă
Risperidonă. 497, 501
Ritalin. *Vezi* Ritodrină de metilfenidat. 537
Ritonavir. 385-387. 942
Ritsert. 678
Riluxan. *Sec* Rituximab Riiuximah. 189.443.444
Rivastiguine. 567
ARN. 162
anhscnsc. 193-1
modelare oL 920
virusuri ARN. 368t. 3691. 371–372 Robaxin. *Vezi* Methocarbamol Robinol. *Vezi* Rocephin glicopirolaic. *Vezi* Ceftriaxona disodica Roehagun. *Vezi* tije şi conuri de
Benznidazol. 871 , 872 Rofecoxib . 760. 822–823
Rofcron A. *Vezi* Alte interferon-2a Roliteintcyclinc. 345t. 346 ca promedicament, 149, l50f
Romilar. *Sec* Dextromethorphan hydrobroni Rondoniycin. *Vezi* Mcthacyclinc hydrochlori Ropivacuine clorhidrat. 690-693. 692l ulei de trandafir, 229
Rosiglilazonă, 671 - 672 Vaccin rotavirus. 213 Rotrecogin alfa. 185 Infestări cu viermi rotunzi. 265 Roxiam. *Sec* Remoxipride r-SAT test, 171-172
RU480, *Vezi* vaccin Mifepristone Rubeola. 210. 212t
Ruhidomicină. *Vezi* Daunorabicin Regula de cinci. a lui Lipinski. 40. 55. 62 Rynaluvs, *Sec* Carbeta|Knlane citrat

S

S-145. 824t
Safety-catch linkers, in combintiloriil synthlicsis. 49, 63
Safrol, metabolismul. 80-81 sunătoare. 908-910
Salbutamol, metabolismul. 87. 115 Saldo, *Sec* Salicilamidă Salicilamidă. 756 Salicilanilida. 760. 76h Acid salicilic. 233-234. 754 metabolismul de. 114. 117
Derivaţi ai acidului salicilic. 754-757 Vaccin Salk. 210. 2121
Salnictcrol. 536
Principiul Salol. 755-756 Salsalate. 757
Conducţie suluoroasă. 680

Suluron. *Sec* **Hidroflumetiazid Samarium SM 153**
lexidronam. 444. 445 Sandoslutin. *Vezi* **Octreotide acetat**
Sandril. *Vezi* **Igienizare cu reserpină. 2l8t**
Saquinavir. 384
dezvoltarea. 942. 943f
Sargramostim. 179. 430. 432-433. 8591. 863
SAR cu RMN. 51
Sammomub pendetide. 191. 8591
Sauvaginc. 835
Saw Palmetto. 803
Saxitoxina. 690
Scabcnc. *Sec* **Lindane**
Scabicide. 268
metoda SCF. 938
SCH 59884. 244
Schizofrenie. 496-498
Schraden. 570-571
Ecuația de undă SchrOdinger. 936-937
Celula Schwann. 679. 679f
Scintigrafie. 458^160. 458f. 459f
Cameră de scintilație. 458-460. 458f. 459f
Test de proximitate de scintilație, în screening cu randament ridicat*. 54. 54f
Scopolamină. 574. 577-578
Bromhidrat de scopolamină. 578
Screening. *Sec, de asemenea,* **proiectarea de medicamente asistată de computer**
a agenților antineoplnstici. 392-394. 393f automatizat. eu
biotehnologie în. 170-172. 173f
expresie heterologă și. 170-172. !70t de randament mare. 26-27, 40. 40f, 43. 53-54. 54f. 944
humnn-turiior-cotony—forming test for. 394
aleatoriu. 1-2
gene reporter în. 171-172
virtual (in silico). 54-55. 56. 419. 919
modele de xenografe pentru. 394
Scorbut. 898
Interogare de căutare, bază de date. 56
Sebatrol. *Vezi* **Flutamidc**
Secobarbital, metabolismul. 76. 77. 81
Secobarbital de sodiu. 494t. 495
Seconal. *Vezi* **Secobarbital de sodiu**
Spectrometrie de masă secundară. 52
Mesageri secundi. 171. 172. 552
Secretina. 854
Scctral. *Vezi* **Acebutolol**
Sedative. *Vezi* **Anxiolitice, hipnotice și sedative**
Convulsii. 503-504
Seldanc. *Vezi* **Tcrfenadina**
Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM). 28-29. 29f. 781-782. 78Dacă acțiuni agoniste/antagoniste ale. 29
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei. 518-520
Toxicitate selectivă. 217
Metoda câmpului auto-consistent (SCF). 938
Auto-reînnoire. 177
Semilente insulină. 851U 852. 852t
Scmprex. *Vezi* **Achvaxtine**
Senapax. Himeric. *Vezi* **Dacliz.umab**
Serax. *Vezi* **Oxazepam**
Serentil. *Vezi* **besilat de Mcsoridazinc**
Sercvcm, *Sec* **Salmcterol**
Seromicină. *Vezi* **Cycloserine**
Seroquel. *Vezi* **Quetiapină**
Imunitatea seroasă. 200
Serpasil. *Vezi* **Reserpine**
Scrpins. 665
Sertralină. 519
Ser. 857
Globulinele serice. 857
Scrzone. *Vezi* **Ncfazodonc**
Scvofluranc. 486
Diferențele de sex, în metabolismul medicamentelor. 129-130
Hormonii sexuali. 775-789. *Vezi, de asemenea,* **biosinteza**
Stcroid(ilor). 768-770, 769f. 775 tn contraceptive chimice. 789-795. *Vezi ulso* **Contraceptive progestative. 785-789**
Steroizi sexuali, biosinteza. 768-770. 769f Sibutramină. 514
Secera, malarie și. 283
Efecte secundare. 9
Inhibitori de transducție a semnalului, 438-440 Sildenafil, situsuri active ale. 29. 30f Silvadenc. Vezi sulfadiazina *de argint*
sulfadiazina de argint. 279. *Vezi și* **Sulfonamide indicații pentru, 270t**
Silybttm murianum **(ciulin de lapte). 914**
Sonde de similitudine. 56. 571
Proteine simple. 831
Simvastatina. 663
Slnequan. *Vezi* **clorhidrat de doxepină**
Tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT). 458-460.460f
.S' izomer. 35-36. 37f
sulfat de sionicină. 341
^•Sitosterol. 661
Infecții ale pielii, fungice. 231. 23lt agenți topici pentru. 233-235
Slater determinant. 937
Funcții de tip Slater. 937
Boala somnului. 260
Agenți care favorizează somnul, 488
Substanțe de anafvlaxie cu reacție lentă (SSRA). 820 *
Vaccin împotriva variolei. 209
Fumatul, metabolismul drogurilor și, 131
Veninuri de șarpe. 835
Sodiu, reabsorbție renală a. 596f-600f. 597-601
4-aniinosalicilatc de sodiu. 256-257
Gluconat de antimoniu de sodiu. 263-264
Ascorbat de sodiu. 899
Benzoat de sodiu. 229
caprilat de sodiu. 233
Echilenin sulfat de sodiu, structura de. 777f
Sulfat de sodiu cstnmc, structura de. 7771
Iodură de sodiu 1131. 444. 445
Capsule cu iod de sodiu. 469
Soluție orală/capsulă cu iod de sodiu. 469
Canale ionice de sodiu. 681. 682-683. 682f. Ser *si* **canale Ion**
Nitrit de sodiu. *Vezi* **Nitrovasodilatatoare**
Nitroprusiatul de sodiu, 654
PAS de sodiu. 256-257
Fosfat de sodiu P 32. 444. 445
Pompa sodiu-potasiu . 682-683. 682f
propionat de sodiu, 229
Salicilat de sodiu. 755
Stibogluconat de sodiu. 263-264
Sulamidă de sodiu. *Sec* **Sulfacetamidă de sodiu**
Sulfacetamidă de sodiu, indicații pentru, 27(h Tiosalicilat de sodiu. 755
Droguri moi. 142
Solanacea **spp.. 910**
Alcaloizi și analogi solanuccoși. 574-579 Solctenc. *Vezi* **^-Caroten**
Sinteză în fază solidă, combinatorie. 46-49, 46f
Suporturi solide, 49. 63 etichetare de. 52-53. 52f. 52t. 61
Lipide de solubilitate. 5 pK „și. 17
de prodroguri. 5. 142. 145. 147-149 apa. pK și. 16
Suporturi solubile. 49. 63
trag de, 53. 61
Solut, reabsorbție renală a. 596-601. 597f-600f
Chimie combinatorie fază soluție. 49. 50f
Modele de solvație. 934
Suprafețe accesibile cu solvenți, 922
Solvenți, în simulări de dinamică moleculară. 934
Soma. *Sec* **Carisoprodol**
Celule somatice, transgene în, 194
Nene somatice. 548
Somatoliberină. 841
Somatostatina. 841. 845
Somatotropina. 844
Factorul de inhibare a eliberării somatotropinei (SR1F). 845
Somatrcm. 177, 844. 859t
Somatropină pentru injecție. 844, 859t
Sonată. *Vezi* **Zaleplon**
Acid sorbic. 230
Sorbitratc. *Sec* **Dinitrat de izosorbid, diluat**
Soriatanv. *Vezi* **Acitrelin**
Sotalol. 543. 5441'. 642
boala somnului din America de Sud. 260
Sparfloxacină. 248, 252
Sparine. *Sec* **Promazine**
Matrice spațială, microcip, în sinteză combinatorie. 44, 45f. 62
Sinteză adresabilă spațial. 27
Diferențele dintre specii, în metabolismul medicamentelor. 128-129
Imunoglobuline specifice. 207
SPECT (tomografie computerizată cu emisie de foton unic). 458-460. 460f
Spectuzolc. *Vezi* **nitrat de econuzol**
Speclinomicină. 335. 341
Speetrobid. *Vezi* **Bacampicilină**
Spectrofotometrie, în chimie combinatorie 51 '
Spermatogeneza, reglarea. 774, 774f Rahianestezie. 687. *Vezi și* **Anestezice locale**
Spirite. 219
Spironolactona. 616-617. 6l6f. 620. 815
activitatea cxtrarenala a. 619
Spironolactonc-hidroclorolhiazidc. 620
Sinteză split-and-mix. 43. 44f, 62
Seturi de bază pe două niveluri. 938
Sporanox. *Sec* **Itraconazol**
SQ-29548. 824t
Squalen epoxidază. 238-239. 239f
SRSA-uri. 820
Stadol. *Vezi* **tartrat de butorfanol**
Stanozolol. 799f. 801
Staficilină. *Vezi* **meticilină sodică**
Starlix. *Vezi* **Natcglinide**
proteina StAR. 768
Stathmokincsis. 427
Metode statistice, în proiectarea medicamentelor. 17-26
Staurosporină. 438
Stavudinc. 381
Cea mai abruptă apropiere de coborâre. 930
Celulele stem. 177. 178f. 197. l98f
Stereochimie
a metabolismului medicamentelor. 132-134 a interacțiunilor medicament-receptor. 31-34
Stereoizomeri, activitate biologică a. 35-37, 35f. 36f
Stereoselectivitatea. 35. 103 produs. 132-133 substrat. 132

Stcnlanis. 218-223. 2l8t clasificare a. 218. 2i8t eficacitate a. evaluare a. 219 folosirea necorespunzătoare a. 219 coeficient de fenol pt. 22 J
Sulfat de capreomicina steril. 259
Stenle corticotropină suspensie de hidroxid de zinc. 842-843. 8421
Suspensie de ulei de tanat de vasopresină sterilă. 846i. 847
Sterilizarea. 218t Steroizi(i). 767-815 suprarenale. 803-815 anabolic androgenic. *Vezi* Androgen(i) androgeni. 797-803 ca inhibitori ai angiogenezei. 447 biosinteza *de.* 768-770. 769f contraceptiv». 789-797 corticosteroizi endogeni. 803-815 estrogeni. 775-785 metabolismul de. 106. 114 nomenclatura pentru. 767-768. 767f. 768f numerotarea a. 767. 767f prezentare generală a. 767-768 farmacocinetica a. modificări ale. 770. 77lf forme promedicamente ale. 158. l59f. 770. 77Dacă progestative. 785-789 proprietăţi ale. 770, 7701 solubilitatea de. 770, 770t stereochimia lui, 767-768. 767f. 768f Estrogeni steroizi, 776, 777f-778f Hormoni steroizi, piridoxină şi. 893-894 Proteină reglatoare acută steroidogenă (StAR). 768
Complexe de receptori de steroizi, structura de. 773
Receptorii steroizi. 770-773, 772f structura de. 772. 772f tipuri de. 773
Stilben, metabolismul. 77
Stimulare *Vezi* Stimulante cu acetat de desmopresină. 510-522
Simulări stocastice, 935
Stomac. *Vezi sub* Gastrointestinal
Stovaine. *Vezi* Amylocainc Stoxil. *Vezi* Idoxuridtnc STP. metabolismul de. 91 Diferenţele de tulpină, în metabolismul medicamentelor. 128-129
Reacţia Straub. 735
Streptaza. *Vezi* Streptokinaza
Streptokinaza. 839-840
Streptomicină
activitate antituberculoasă a, 254
descoperirea de. 299. 334-335
Sulfat de streptomicina. 337-338
Streptonivicina. 361-362
Streptozocina. 420. 424
Clorura de stronţiu 89. 444. 445 Relaţia structură-activitate. 19-23. 38-39.
Vezi, de asemenea,* studii QSAR *şi medicamente specifice
Proiectarea medicamentelor bazată pe structură. 55. 939-944
Stypven. *Vezi* Veninuri de şarpe Injecţie subcutanată, distribuţie de medicamente şi. 4f. 5-6
Micoza subcutanată, 231 Sublimare. *Vezi* substanţa citrat de fentanil P. 857 Substituenţi
biblioteci de. 26-27
selecţia, 22-23. 23t
Stereoselectivitatea substratului. 132 Deconvoluţia subtractivă, în combinatoriul chimiei. 50
Esteri succinaţi, ca promedicamente. 147-149. l49f
Succinimide. 505-506 metabolismul de. 109
Clorura de succinilcolină. 593-595 Sucosirin. *Sre*
Succinylcholinc clorură Sucralfat. 726-727
Sudafed. *Vezi* ʟ-(* l-Pscudocphcdrine Sufentanil citrat. 749
Sular. *Vedea* Nisoldipină Sulbactam, 315. 316 Sulbactam-ampicilină, 316 Suleonuzol azotat. 242 Sulfacetamidă. 276. *Vezi şi* Sulfonamide Sulfacetamid sodium. 278. Vezi *de asemenea* Sulfonamide
Sulfachhwopyridazinc. 276. Vezi *şi* Sulfonamide
Sulfadiazina. 276(. 277. *Vezi şi* Sulfonamide Sulfadiazine sodium. 277. Vezi *şi* Sulfonamide
Sulfadoxina. 276t indicatii pentru. 270t
Sulfudoxinc-pirimeihamină. 277-278. 289f-29lf. 290-292. 2961. Sec *ulso* Sulfonamide
Sulfalcnc. indicatii pentru. 270t Sulfametazină. 271f. 276. Ser *de asemenea* Sulfonamide metabolism of. 122. I23f
Sulfamctizolc. 275-276. 276t. Vezi *şi* Sulfonamide
Sulfametoxazol. 276(. 277. *Sec şi* Sulfonamide metabolism of. 122. I23f
Sulfametoxazol şi trimetoprim. Sec Trimcthoprim-sulfanteihoxazol
Sulfamidocrisodină. metabolismul de. 107 Derivaţi ai acidului 5-sulfumoil-2-/-3-aminobcnzoic. 610-613
Sulfumylon. Vezi Mufcnidc acetat Sulfanilamid. 269. 27Dacă. Sec *de asemenea* Sulfonamide
activitate antitubcrculară a. 254 metabolismul de. 122. I23f
sulfanilamide. 269 cristalurie şi. 274 toxicitatea renală a. 274
Sulfupiridinc. 277. *Vezi şi* Sulfonamide metabolism of. 122. I23f
Sulfasalazina. 279. Vezi *si* Sulfonamide azo clivage in. 150. I5lf metabolism of. 107-108
Cielodcxtrine cu sulfat. 447
Sulfati, conjugarea lui. Eu Mf. 115-116 Sulfazecin, 334
Sulfenta. Ser Sufentanil citrat Sulfinpirazonă, metabolismul. 114 Sulfisoxazol. 276. 276t. Vezi *şi* Metabolizarea sulfonamidelor. 122. I23f
Sulfisoxazol acetil. 276. *Vezi ulso* Sulfonamide
Sulfisoxazol diohiminc. 276. 278. Vezi *şi* Sulfonamide
Sulfonamide. 268-280 absorbabil cu acţiune intermediară. 2761 absorbabil cu acţiune scurtă. 276(anilinc-substitutcd. 269 pentru bunts. 278-279 clasificarea. 269 descoperirea şi dezvoltarea. 269 distribuţia. 274-275 excreţia de. 274. 275 coenzime folat mid. 270-271. 273f.-275 inhibitori de folat- 2 reductazei.
formulări ale. 275-279 timpul de înjumătăţire al. 276t indicatii pentru. 269. 2701 pentru tulburări intestinale. 279 izolare a. 272-274 mecanism de acţiune al. 270-271. 271f-273f metabolism al. 122. I23f. 269. 274-275 rezistenţă microbiană la. 275 mixte. 277-278 nomenclatura pt. 269. 27Dacă neresorbabil. 278-279 nonalaninc. 269 oral. 269 pK* valori pentru. 269-270. 274. 274t forme promedicamente ale. 269, 279 legarea de proteine a. 274. 275 efecte secundare ale. 275 spectrul de acţiune al. 271-272 relatii structura-activitate pt. 275 structura de. 27 Dacă este de actualitate. 269. 278-279 toxicitatea de. 122. 274. 275
Sulfone. 279-280 Sulfoniluree. 668-670 metabolismul de. 94
Sulforidazinc. metabolismul de. 99. 100 Sulphurd musiurd. 394 Sulindae. 758 metaboliţi activi ai. 1351 metabolismul de. 108. 143. l44f formă de promedicament al. 143. 144f
Sunykcct. Himeric. *Vezi* Basiliximub Cromatografia fluidelor supercritice, în chimia combinatorie. 51 Substanţe superpanunagnetice. 476 Supranc. *Vezi* Desfluranc Suprax. *Vezi* Cefixime Suprostone. 825t Suramin de sodiu ca agent antincoplastic. 430. 447 us agent antiparazitar. 264 Agenţi tensioactivi, cationici. 224-227
Chirurgian. *A se vedea* Hexachlorophenc Surgifoam. *Vezi Burete cu* gelatina Surital Sodium. *Vezi* Thiamylal sodium Surmontil. *Vezi* Trimipraminc maleat Sustiva. *Vezi* Efavircnz Sutilains. 839 Symmetrel. *Sec* Amantadină Ganglionii simpatici, stimularea. 586-587 Sistem nervos simpatic. 548 Simpatolitic*. 524 Agenţi simpatomimetici. 510. 524. 530-539.
548 central. 510. 512-514. 512f cu acţiune directă. 530-532 agonişti ai receptorilor a-udrenergici. 532-535 Agonişti ai receptorilor 0-adrenergici. 536-537 produse medicamentoase. 532-539 agonişti duali ai receptorilor e-şi/J-adrenergici. 535 stereoselectivitatea de. 530. 532 relatii structura-activitate pt. 530-532. 530f cu acţiune indirectă. 537-538 cu acţiune mixtă. 538-539 Syn2869, 245 Synapse. 680. 680f. 683 Despicătură sinaptică. 680. 680f Synaptic knoh. 679. 679f Sincrcid. *Vezi* Quinupristin-dalfopristin Synnemalin N. 318-319 Syntetrin. *Vezi* Rolitetraciclinc Synthalin. 668

Agenți antibacterieni sintetici. 247-252 Sirtroid. *Set-*
Levotiroxina sodica Syntocinoii. *Si c* Injectarea cu
oxitocină. Oxitocină nazală M>1uiion

T Tacani *Vezi* Methdilazme Tahifilaxie, 590 Tacrine
clorhidrat. 567 Tadalafil. site-uri active ale. 29. 301
Parametrul steric al lui Taft (A j. 21 Tagamet. *Vezi*
Cimetidine Tagging methods, foi biblioteci combinatorii.
52-53. 521. 52i
Tuka Diustasc. *Vezi* Diastase Tallysomycms. 417 Talwin.
.$<•<• Pentazocină Tambocor. *Vezi* acetat de hecainidc
Tamoxifen. 433. 436. 781 -782. 7811 agonist/untagoius«
actiuni ot. 29 metabolismul. 85
Tamsulosin. 541
***TatMtritnn parihminiii* deierlcw), 907-908 Tandcaril. 763t**
Tupazolc. *Vezi* Mcthinui/olc Infestări cu tenia. 264-265
Targocid. *Vezi* Tcicoplanin Targretin *Vezi* Bexarotene
Targretin gel. Ser Bexaroten Tartrazină, metabolismul. 107
Tavist *Vezi* Clemastine fumarat Taxol. *Vezi* Paclitaxel
Taxotere. *Vezi* Docetaxel Taylor seria-, extindere. 925
Tazarotenc. 874 87.5 Ta/idime. *Vezi* Ceftazidimă sodică
Tazohactam. 315. 316 Tazobactani-pipcrucilhn. 3)6 Tazorac.
Ser Tazarotcne •*»*.i»p^ £ (f T^innjijmn celulele T. 200. 202-
203 ajutor, 218)
Tea Hags, in sinteza combinatorie. 44. 45f, 63 '
Tcccteukin. *Vezi* Aldesleukin
Tehnețiu albumină agregată. 463-464 Tehnețiu albumină
injecție coloid. 464 'Injectare cu albumină de tehnic. 463
Technetium apticidc. 464 Injecție de bicisat de tehnețiu. 464
Injecție cu depreutidă de tehnețiu. 4M Technetium
disofettin injectabil. 46-1 -465 Technetium exametazine
injectie, 465 Technetium medronnte injectie. 465 Injecție cu
meniatidă de technețiu. 465 Injecție pentetat de tehnețiu.
466 Technetium i ™.”Tc) radiofarmaceutice. 462-467
Globule roșii de technețiu (autologe), 466 Technețiu
sestamibi injectabil. 466 Pencnelat de tehnețiu sodiu. 466-
467 Tehnețiu succimer injectabil. 467 Injecție de coloid de
sulf de tehnețiu. 467 Tehnețiu teirofosmin injectabil. 467
Tegahir. 407 Tegison. *Vezi* Etretinate Tegopen. *Vezi*
Cloxaeillin sodiu Tegretol. *Vezi* Carbamazepine
Teichomycin A.«. *Vezi* Tcicoplanin Tcicoplanin. 356
Tehnisanan, 649 Inhibitori de telomerază. 448. 448f Teniaril
Vezi* Trimcprazinc tanr.ite Temazepam. 491 Tcmovaic. *Vezi
propionat de clohctasol
Tempra. *Vezi* Acetaminofen Tcnapil. *Vezi* dietilpiopion
Tcnecteplase. 1X4
Tenex. *Vezi* clorhidrat de Guimtacme Teniposidc. 426-427
Tenormin. *Sec* Atenolol
Tensilon. *Vezi* clorură de edrofoniu
Rășini TcntaGcl, în chimie combinatorie. 49
Tenuaie. Ser Dielhylpropion Tcpamil. *Vezi* Dietilpropion
TcrazoL *Vezi* Tereonazol Terazosin. 540-541. 54 It
Clorhidrat de terazosin. 652 TcrbinaTmc clorhidrat. 239
Terbutalină, 536
metabolismul de. 87. 115. 126 Terconazol. 243
Tcrfenadinc. 712-713. 7l.3f.945 Butoane terminale, 679.
6791
Terramycitt. *Vezi* clorhidrat de Oxyietracyclme Testae. *Vezi*
Testotaclona Tcssahm. *Vezi* Benzunatate
Testotaclonă. 436, 783. 7841. 785
ca atitmeoplastic. 434 Testosteron
activitatea biologică a. 797. 798i biosinteza ol. 76<)f.
770. 774f. 775. 797 conversie a în estradiol. 783. 7831
metabolismul de. 797
preparate de. 799f. Solubilitatea 8(X)-8Ol a. 7701 relatii
structura-activitate pt. 798-799. 7981
Testosteron ciclopentilpropionaic. stntcture ol. 77!f
Cipionat de testosteron. 799. 801 stntcture <il, 77lf
Enihanat de testosteron. 799. 801
Testosteron propional ca untineuptastic. 434 solubilitate ot.
770t
Teslrcd. .A se vedea seturile de testare 17a-
metilleziosteron, selecția. 22-23. 23t. 26-27 Toxoid tetanic.
212l, 214. 215 Tetracainâ. 690-693. 69Ea
2,3,7,8-Tctraclor<xlibcnzo-/i-dioxină (TCCD). metabolismul
de. 7). 101
Tetnicvehnelsh 341 - 349 chelați de. 342-343 chimia de. 341
epimerizare a. 342 inactivarea. 342 mecanism ol actiune
al. 343 rezistență microbiană la. 343 pK„ valori pentru.
342. 342t polar. .345 promedicament form of. 149. I5()f
propeniile de, 344 -345. 345t spectru ot activitate ot. 343
-344 stereochimie ol. 341. 341. 342. 342. 342. 344-345.
5451 '
structura de. 341-343. 342l 'Tetracyn. *Vezi* Tetraciclină
letraelhylamonium bromură. 588 Tetr.clorura de itilamoniu.
588 Săruri de Tctraetitamoniu. 588
Tctraeihylletraphosphalc (TEEP). 569-570
Tetrahidrocannabinol (THC). 520. 522
metabolismul de. 66. 77. 77f Acid tetrahidrofolic, 409-
410, 4l0f Tctruhidrozulină. 533 Tetuxlotoun, 690
TG. *Vezi* tiogtinină
TH A. *Vezi* clorhidrat de Tacrine
Talasemia, malaria si, 283 Ilialilonc. *Vezi* radiofarmaceutice
Chlonhalidoc Thallium. 472 THC (tetrahidrocannabinol).
520. 522 metabolismul, 66. 77. 77f
Thebaine. 732. 735. 745
Theobromine, 511-512. 51 h
Teofilina ca stimulent al sistemului nervos central . 511-
512,5111 us diuretic. 618 ca relaxant muscular. 624
Theriodide. *Sec* Iodură de sodiu I 131 Ciclul termodinamic.
935 Tiabendazol. 265 Tiambutenă. 742 Tiamina. 885-887
Clorhidrat de tiamină, 886-887 „Mononitrat de tiamină. 887
Thiamilul. metabolismul de. 81 Thiamylal sodium. 487. 487i
Tiazidc/thiazide-likc diuretice. 605-610, 6061, 606t. 6071.
608f. *Sec, de asemenea,* Diuretice efecte adverse ot. 608 -
609 dnig interactiuni cu. 609 indicații pentru, 609-610
farmacocinetica de. 607-608, preparate WWt ale, 619-620
locul și mecanismul de acțiune al. 608 relații structură-
activitate tor, 605-607. 606f. 606«
Tiazolindioncii. 671-672
Thienamyeinls). 315. 316-317 Thimerosal. 228 Tluoguaninc.
405. 412 Lipofilitate tiopentală a. 7 metabolismul. 99
Tiopental de sodiu. 487. 487t Thiupcramidc. 728-729. 729f
Tioridazina. 499-51X1. 499t. 502 metaboliți activi ai. 135.
1351 metabolismul de. 99
Thiotcpa. 395, 402 1'hiothixene. 5(X) Tiouracil. 673-674
'ntonziluinină clorhidrat. 704, 706 Torazine. *Ser*
Chlorpromazine 3D-QSAR, 23. 38-39 Baza de date de
proteine structurale 3D, 939. 9391 Trombina. 664. 665, 857
Trombomodulină. 665
Tromboplastina. 663. 664. 6641, 6641 Tromboxan A ? . 666-
667. 820. 82Dacă. 822l Moarte fără timin, 410 Timol. 222
Tirocalcitonina. 855-856 'Dtyrogcn. .SW Tirotropină alfa
Tiroglobulina. 857 Hormoni tiroidieni. 673
Hormon de stimulare a tiroidei (TSHh 845 Thyroliberin. 840-
X4l Thyropar. *Sec* Ilivroid-stimulating hormone (TSH) '
Tirotropină, 845
„Tirotropină alfa, 176
Hormonul de eliberare a tirotropinei (TRH), 840-841
i -tiroxina. 673
i.-Thyroxmc analogi, dezvoltarea, 940-941
Tiagahinc. 507
Tibolona. 796-797. 797f Ticar. *Vezi* Ticiirvillin disodic
Ticaruilhn-uhviilanat. 316
Tkareillin disodic. 309t. 314. *Vezi de asemenea*
Penicilhn(e)
Ticlid. *Sec* Ticlopidin«
Ticlopidină. 633-634
Tigemonam. 334
Tikosyn. *Sec* Dofctilidc
Tilade. *Vedea* Nedocromil de sodiu
Timinin. *Vezi* Clavukmale-ucarcilină
Timolol. 543. 544f
Timoptic. Str Timolol
Tinactina. *Vezi* Tolnaflate
Tincturi. 219
Tinea. 230. 231. 23ll. 233-235
Tioconazol. 242
Tipranavir. 942
Tirapazaminc. activare uf. 153. I54f
Tirofiban. 634
Depozite de țesuturi. 7
Activator tisular al plasminogenului (iPA). 184 recombinant.
184. I84t. 840. 859t
Tromboplastina tisulară. 663. 664. 6641'. 664t
Tropismul tisular. 371
Tizanidinc. 534
sulfat de tobramicină. 340
TOC-039. 333
Clorhidrat de tocainidă. 640
timpul de înjumătățire al, 7
Tocoferoli. 879-882. *Vezi și* potențele relative ale vitaminei
E. 880. 880t
Tocotrienoli. 879. *Vezi și* Vitamina E
Tofranil. *Vedea* Imipramină
Tolazamidă. 669
Tolazolina. 539
Tolbutamidă. 269. 668. 669
metabolismul de. 77. 132
vârsta și. 126
Tolbutamidă de sodiu. 668
Tolcctin. *Vezi* Tolmeiin
Creșterea taxei. *Vezi* Tolazamidă
Tolmetin, 758
metabolismul de. 77
Toluaflatc. 239
Tonocard. *Vezi* clorhidrat de tocarnidă
Topamax. *Vezi* Topiramat
Uncsthcsia topică. 687. *Sec si* Anestezic local*
Topiramat. 507
Descriptori topologici, în design dnig. 23-24. 24t
Torudol. *Vezi* Ketorolac trometamina Toremifcne, 434. 436.
781. 78lf. 782-783 Tornalate. *Vezi* Bitoherul
Torscmidc. 613. 620
Toxoizi. 207, 215
Toxoplasmoza, 260
(PA (activator tisular de plasminogen), 184 recombinant,
184, I84t
Linkeri fără urme, în sinteză combinatorie, 49
Tracriurn. *Vezi* Atracurium bcsylate
True Tub. *Sec* salicilat de fenil
Set de antrenament. 25
Clorhidrat de tramadol. 747
Tramcinolonc acetonid, structura de. 77Dacă
Trandolapril. 648
Transcriere. 162. 1631'. 192. 193
Contraceptive transdermale. 793t. 794
Transducinele. 871-872
Transgenice. 194 izomeri *de fier* . 31-32 de acetilcolină. 34-
35. 34f
Tranxene. *Vezi* Clorazepat dipotasic
Sulfat de tranilcipromină. 515-516. 515t
Trastuzumab. 190
ca nelineoplastic. 443
Travusc. *Vezi* Sutilains
Travatan. *Vezi* Travoprost
Travoprost. 828 Trazodone. 519-520 Trecator SC. *Vezi*
Etionamide Trelstar. *Vezi* Triptoralen pamoat Infestări cu
trematode. 265
Tremin. *Vezi* clorhidrat de trihexifenidil
Trcprastinil, 823
Tretinoină. 873
activitate nelineoplastică a. 430
Triactin. 233
Triamcinolon, activitate relativă a. 809t Triamcinolon
acetonid. 809t. 814-815. 814f Diacetat de triamcinolonă. 813
Triamcinolon hexacetonid. 813
Triamteren. 617. 620
Triamteren-hidroclorotiazidă. 620 Triazolam. 492
Triclormetiazida. 605-610. 6061. 608t
Tricloroetanol. metabolismul de. 112
Trichomonaza, 260
Triclofos de sodiu. 496
Tridos. *Vezi* Triclofos sodiu
Tricor. *Vezi* Fenofibrat
Tri-Cyclen. *Vezi* Norgestimate

Antidepresive triciclice. 516-519 metabolismul de. 87
Tridesiol. *Vezi* Desonide
Clorura de tridibcxetil. 584 Tridione. *Vezi* Trimelhadione Tri-Est. *Vezi* Estriol
Trietilenemelamină. 395 Tritluorolimidină, 407. 4O8f
Clorhidrat de trifluprom azină. 499. 499t Trifluridină, 376. 407. 4O8f
Trigliceridele. 657
Clorhidrat de trihexifenidil. 584
Triiodotironina. 673
Trimcgcstone, 787f. 789
Trimeperidină. 736t
tartrat de trimcprazină. 711
Trimelhadionă. 505
Trimelhaphan, 588
trimetafan cumforsulfonat. 588
Camsilat de trimelhaphan. 588. 589
Trimetoprim. 276t. 279 mecanism de acţiune al. 271
metabolismul de. 93. 98, 133 structura de. 942f
Analogii de trimetoprim, dezvoltarea. 941-942
Trimctoprim-suifametoxazol. 272 indicatii pentru. 269. 270t
Trimeton. *Vezi* maleat de Phcniramină
Trimetrexat. 410-411
trimipramină . 517
Tripelcnniimine. 704. 705 metabolismul de. 87. 114. 705
Citrat de tripelcnamină. 705
Clorhidrat de tripclennumină. 705
sulfa triplă. 278. *Vezi a!xo* Sulfonamide
Clorhidrat de triprolidină. 709
Triptoralen pamoate. 437
ca antineopiastic. 435
Trisenox. *Vezi* trioxid de arsen
Trisulfapynmidinele. *Vezi aha* Sulfonamide suspensie orală. 277 comprimate, 277
Vaccin antipolio oral trivalent . 210, 212t
Trolcandamicină. 353
Tropeincii. 676
Tropicamidă. 585
Tropine, 575, 676, 677f
Salol adevărat. 755
Trusopt. *Sec* Dorzolamidc Agenţi tripanocide. 668
Tripanosomiaza, 260 Tripsina cristalizată. 838. 839t
Triptofan
Hopkins-Cole ca nu cumva. 834
metabolismul de. estrogeni şi. 893 TSPA. *Vezi* Thiotepa
Tuberculoza. 254. 338
terapie medicamentoasă pentru. 254-259. *Vezi şi* Agenţi antitubcrcular Vaccin antituberculos. 212t. 214 Clorura de tubocurarina. 590-591 Feedback tubuloglomerolor. 599
Celulele tumorale, proprietăţi ale. 390-394 Limfocite tumorale. 442 Factorul de necroză tumorală. 440
recombinant. 183. 447 Tuscapine. *Vedea* Noscapine 2-PAM. formă de promedicament de. 157-158. I58f TXAj. *Sec.* Tromboxan A.
Tylenol. *Vezi* Acetaminofen Tirocidin. 299
Tirocidină. 360
Tirupanoat de sodiu. 484
tirozină. Testul lui Miller pentru. 834 Tirozin hidroxilază. 524-525. 525f Tyrulhricin, 359-360
Tyzine. *Sec* Tetrahidrozolinc

U

U-46619. 825t
UCN-01. 439
UDPGA. în glucuronidare. 112
UDP-glucuroniltransferaze. 112. I12f
Reacţia Ugi, cu patru componente. 49. 5()f Ulcere, peptice, 718-719
Ulliva. *Vezi* Clorhidrat de reinifenianil Insulină Ultralente. 85Ea. 852. 852t Ultram. *Vezi* Tramadol clorhidrat
Ultrasunete, substante de contrast pentru. 477 Unasyn. *Vezi* Ampicilină-sulbaetam
Acid undecilcnic. 233
Unipen. *Vezi* Nafcilină sodică
Uniprosi. 825
Unoprostonc. 828
Uree*. 506
urecolină. *Vezi* clorură de betancol
Analgezice urinare. 253-254
Solubilitate în urină, sulfanilamidă. 274
Urised. *Vezi* albastru de metilen; Salicilat de fenil Untune. *Vezi* Methenamine
Urokinaza. 840
Urotropina. *Vezi* Methenamine

V

v (parametrul steric al lui Chanon). 21 Vaccinarea, definiţia. 207 Vuccine(e). 207
acelular. 207-208
program de administrare pt. 212t. 215-216
bacilul Calmette-Guérin. 214
ca antineopiastic. 440. 442 bacteriene. 2121. 213-215
rapel. 208
varicelă. 211. 212t
holeră. 212t. 214-215
coadministrate. 208
definirea lui. 207
difterie. 212t. 214-215
doza de. 208 DPT. 2I2L215
***Haemophilus influenzae.* 212t. 214**

Vmvincisl *troniinurth* hepatita A. 211 -213. 2I2ı hepatita B. 2) 2t. 213. X59t. 860t hepatita C. 213 hepatita E. 213 virusul imunodeficienţei umane. 1x2-381 gripă. 209 ucis am inactivat). 207 hvcAittcnuaied. 207 malana, 283-285 rujeola. 210-211. 2121 polizaharidă meningococică. 215 mulliple-do.se. 208 multivalent. 208 oreion. 211. 212t pertussis, 212t. 213-214 principii farmaceutice ale. 209 pneumococic. 215 poliomielita. 210. 2121 polivalent. 20« producţie ot. 2O7-2OX recombinant. 1X6 I«7. I87i, 20«. 20«I rotavirus. 213 rubeolă. 210. 212i simplu. 20« doză unică. 20« variola. 209 depozitare anil manipulare ol. 209 tetanos. 212t. 214-215 tuberculoza. 212t. 214 virale. 209-213. 367-370
***Vuccininm* spp. (merişor). 9|2**
Dispozitiv contraceptiv inel vaginal. 793t. 794 Vagislut *Vezi* Tioconazulc clorhidrat de vahicvclovir. 377 Valdccoxib, 760. 822-X23 Valerian. 914-915 Valium. Ace Diazepam Acid valproic, 506 metabolism ui, «I
Vulrtibicina. 416, 423
Valsartan. 649
Valstar. *Vezi* Valrubicm
Valtrex Vezi clorhidrat de vatociclovir Vancenasc. *Vezi* Beelomethasunc dipropionatc Vanecril *Vezi* Bculomethasone dipropionatc Vancocin. .V<? Clorhidrat de vancomicină Vancoled. *Vezi* clorhidrat de vancomicină Vancomicina. 300t Clorhidrat de vancomicină. 355 356 Forţele lui Van der Waals. 31. Suprafaţa Van der Wants de 3lt, în modding molecular. 922, 922f
Vanoxidc. *Vezi* peroxid de benzoil hidrat Vansil. *Sec* Oxamiiiqmnc Vantin. *Vedea* Cefpodoximă proxelil Vardenafil. site-uri active i»I. 29. UH Variamicine. 417
Vaccin contra varicelei, 211. 2I2l Vaster *Vezi* clorhidrat de Bcpridil Peptid intestinal vasoactiv. X55 Vasoconstrictoare, în anestezie locală. 688 Vasodilatator*. 6 22 634 aniianginal, 622-626. *Sec u*/^^> Nilrova.sodilutori antihipertensivi, (»53 654 antitrombotice, 632-634 mecanism ol de acţiune a. 622 623. 6211 metabolismul. 623 624. 625l.
Vasopresina. X45-X46
Injecţie cu vasopresină. X46l. «47 Tanat de vasopresină, X46t. «47 Vasoprosi *Vezi* I*rosiaghindiii I'.) cyclodcxirm
Vasotec. *Vezi* Enalapril Vasoxyl *Vezi* Mctlioxaminc V-Cillin. S<v Penicilina V
Vectori, clonare, 165-166. I66f. 16X
Vectrina. *Vezi* clorhidrat de minociclină Bromură de vecuroniu. 593
Vdoscf. Vezi Cephadrine
Ven Apis .Ser Bev veninuri
Venlafaxină. 519
Venografie. 479
Veninuri, X35
Ventolin. S<т Albuterol
VePesul *Sec* Etoposid
Verapamil
ca amiarrhythnuc. (42 ca vasodilatator. 629. 629t
Parametrii steric multidimensionali ai lui Verhmp. 21
Kit Vcrhima. *Vezi* Nofetitmomab nierpcnlan Veritiox. *Vezi* Mebendazol Veiongaminc. 728-729. 7291 Vcrstr.ni, Sir Prazepam
Lipoproteine cu densitate foarte scăzută, 658-659, 850
Vesprin. Str TriflUproma/jne clorhidrat
Viagra .Vezi Sildenafil
Vibramicină. *Vezi* Doxiciclina
Victomicina. 417
Vidurabinc *Ser* Adenozin arabinozid
Vidcx *Sec* Didanozina
Sulfat de vinblastină. 425, 425t, 427
alcaloizi Vinca. 424 425, 425t. 915
sulfat de vincristină. -125. 4 25t. 4 27
Vindcsinc. 425, 425t
Vinglicuiaic. 425. 4251
Vhilcutosme. 425, 425t
Tartrat de vinorclină, 427
Vinmsidină. 425. 425t
Clorura de vinil, metabolismul, 77
Vniform. *Sec* Clioquinol
Viomycm. 259
Vmu, Si'c Rofecoxib
Vira-A. *Vezi* Adenozin arabinozid
Viracepl. *Vezi* Ncllmavir
Infecţii virale. *Vezi uho* Virusuri
burst size in. 367 cancer si. 372 chimioprofilaxie pt. 372 endocitoză în. 371 interacţiuni gazdă-virus în, 371 imunizare pentru. 209- 213. 367-370. *Vezi nlw* Vaccine!*) productiv. 367 etape de. 370-372
Viranimunc. *Vezi* Nevirapină
Virion. 172
Viroptic. Str Tnlluridine
Screening virtual. 54-55. 56. 63. 919
Virusuri *Vezi şi* Infecţii virale în devenire. 372 caracteristici ale. 367 clasificare ol. 367, 36X1-3701 ADN. 36«t. 370t, 372 oncogen, 372 prezentare generală a. *67 leplicallon de. 367, 371. 372 ARN. *39t. 36X1. 371-372 tropism tisular ot, *71 imcoaung of. 371
Visme. tor Tetrnhidrozolina
Vedere, vitamina /X ami. 870. 872-873
Visken. Ser Pindolol
Vi*lide *Sre* Cidofovit
Vistrax. Vezi clorhidrat de oxifcncicliminc
Vizual violet. 871. X72
Pragul vizual, X70
VitammtM. 866-902
valorile zilnice ot. «66. S66t deficiente ale. 866
aporturile alimentare de referinţă ol. «66. «67t
descoperirea de. 866-867 functii de. «66 cerinţe de etichetare pentru, «66. «661 liposolubil. «66-«85 overview-ot, 866-867 aportul zilnic recomandat de. «66. 866t suplimentar, indicatii pentru. 866 solubil în apă. «85-900
Vitamina A. 867-875 funcţiile biochimice ale. 870 activitate biologică a. «67 biosinteza- ol, 869-X70 reactii de culoare cu, «69 cristalin. «69 deficit de. «70 definiţia, «6« surse alimentare ale. «6«, «6«t, «69-870 exces de. «7O-«7I in uleiuri de ficat de peste. 8681, «69 izomeri ot, «6«. 868t. «72 mecanism de acţiune ol. «72 metabolism de, «69 sistem de numerotare pentru, «6« produse, 872-875 provitamine. 869-870 receptorii acidului retinoic şi. X72 stereochimie a, «6« relatii structura-activitate pt. «69 toxicitatea, X7O-X7I unităţi de, 86«, 8681 L'SP. 872-873 în viziune. 870. X7I-X72
Vitamina At, X67. X6X
Vitamina A.. «75
Vitamina B|. «85 «87 Vitamina B... 8<8)-89| Vitamina B>, ««7-««« Vitamina B (.. «91 «94 deficit de, «91 surse alimentare de. «92 descoperire ol. «91 hormoni ami. X93-894 produse. «94 proprietăţi ale. «91 -«94).
Vitamina Bp. «94-«96 deficit de. «95 metabolismul acidului folic si. «96 «97 produse, proprietăţi X95-X96 ale. toxicitatea X94-X95 a. «95

Vitamina B| ?b . «94
Vitamina C. «9«-«99
Vitamina D. X75-X79 absorbtia de. «77 activitate biologică ol. «76 biosinteza de. 875-876 deficiency ot, «76 dietetic MHIWS **of. «77 exces ol, «76-877 metabolism ot. «75**
potențe relative ot. KEO, XXOt utilizare terapeutică* a. 8X1-8X2
Vitamina G. X90-X9I
Vitamina K. 8X2-8X5
absorbtia de. 8X3
activitate anticoagulantă a. 665. 666f
surse alimentare de. 8X2. 8X2i
descoperirea de. 8X2
funcțiile de. 883
metabolismul de. XX3
produse. KM-KX5
relatii structura-activitate pt. XX2-X83 tltcrnpcnlie utilizări ale. X83
Vitamina K„ 884-X85
Vitamina K> 882
Vitamina Ki. 882. 8X5
Vitamina K 4 . 8X2
Inhibitori ai vitaminei K. 667
Visaclil. *Vezi* **clorhidrat de protriptilină**
VM-26. *Vezi* **Tcniposidc**
Voltaren. *Vezi* **Diclofenac sodic**
Voriconazol, 244-245
VP-16. *Sec* **Etoposid**
Vumon *Vezi* **Tentpuside**

W
Warfarină
metaboliți activi ai. I35t
metabolismul de. 70. 105. 132
site-uri de acțiune ot. 666f
Warfarină de potasiu, 667-668
Warfarină de sodiu. 667
imprimări, proprietăți X77-X79 ale. «75-877 toxicitate ol, «76 877
Receptorii de vitamina D. «77 utilizări terapeutice ale. «77
Vitamina E, X79-XX2 absorbție de. ««0 «81 proprietăți antioxidante ot. 880-881 deficit de. ««I surse alimentare ot.
Apă, x substanță amfoteră, 11
Solubilitate în apă. pK u și, 16
Vitamine solubile în apă. 8X5-900. *Vezi de asemenea* **Vitamina O**
Modele cu solvent de apă. 934
Modelul ADN Watson-Crick. 920
Wclchol. 5cc Colcseveluni
Wellbutrin. *Sec* **Bupropion Wellferon.** *Vezi* **interferon alfa-nl**
Boala somnului din Africa de Vest. 260 Metoda Westheimer, 923 Whitfield's Unguent, 234
Wilpowr. *Sec* **Phentermine clorhidrat Rachiu de vin.** *Vezi* AlcoIml **Winstml, Ser Slanorolol**
Wyamycin. *Vezi* **Eritromicină stearat Wycillin.** *Vezi* **Penicilină G procaină Wydase.** *Vezi* **Hialuronidază pentru injecție Wytcnsin.** *Vezi* **acetat de Guanabcnz**

X

Xalatan. *Vezi* **Lalunoprosl Xanax.** *Vezi* **Alprazolam**
Xanthines, 511-512, 5111 Test xanthoproteic. X34 Xeloda. *Vezi* **Capecitabinc Xenobiutics. definirea lui. 65**
Produse radiofarmaceutice cu xenon. 472 Xigris. *Vezi* **Rolrccogin alia Xipumide. 607-610, 607f, 609t. 620 Xopenex.** *Vezi* **Lcvalbulerol**
cristalografie cu raze X. 37-38 Filme cu raze X, 454, 472-473 Raze X, 454 Xilocaină. *Vezi* **Lidocaină clorhidrat Xilometazolin«, 533**

Y

YA-56.417
Infecții cu drojdie. *Vezi* **Infecții fungice Yodoxin.** *Vezi* **Iodoquinol**
Yohimbină. 541
«79-882 descoperirea de. Inactivarea X79 a, 880 izofunns ol. X79-X80 megadosc-uri de. 881 metabolismul de. XXI proprietăți ol, 880

YoincMin. *Vezi* **Niclosamide Yutopar.** *Vezi* **Ritodrinc**

Citrat de Zactanc. *Vezi* **Ethohcpta/inc Zactirin.** *Vezi* **Etoheptazină**

Zadhor. *Vedea* **Soluție oftalmică de fumarat de ketotifen Zalcifabinc. 380-381 Zaleplon. 492-493 Zanuflex.** *Vezi* **Tizamdine Zanosir.** *Vezi* **Streptozocin Zantac.** *Vezi* **Ranitidine Zoronlin.** *Vezi* **F.lhosuximidc Xeroxolyn.** *Vezi* **Meiolozonc Zcbcta.** *Vedea* **Bisoprolol Zcfazonc.** *Vezi* **Cclinciazolc sodiu Zemplur.** *Vezi* **Poricakilol Zcntel.** *Vezi* **Albendazol**
Zephiran. *Vezi* **clorură de benzalconiu Zcrit.** *Vezi* **Slavudine Zero modulatori. 4X9 Zestil.** *Vezi* **kit Lisinopril Zcvalin.** *Vezi* **Ibritumomab tiuxetan Zidovudină. 379-380**
Zilcuton. 820
Zinacct. *Vezi* **Cefuroximă sodică Caprilat de zinc. 233 Propionat de zinc. 233 Zinecard.** *Sec* **Dexra/oxanc Z izomeri. 32. 32f**
Zitromax. *Sec* **Azitliroinycin Zocor.** *Sec* **Simvastatin Zoladex.** *Vezi* **Goserelin Zoloft.** *Vezi* **Sertralina**
Zolpidem. 492
Zoncgran. Vezi Zonisamidc Zonisamidc. 507
Zorbamicină. 417 Zorbonamicine, 417 Zosyn. *Sec* **Tazabaciam-pipeniullin Zovirax.** *Vezi* **Aciclovir Zytlo.** *Vezi* **granule Zilcuton Zymogen. 838**
Zimogene. 837
Zyprexa. *Vezi* **Olanzapine Zyrtec.** *Vezi* **Cctinzine Zyvox.** *Sec* **Linczolid**

Manualul lui Wilson și Gisvold de

CHIMIE MEDICINALA SI FARMACEUTICA ORGANICA

Ediția a unsprezecea

John H. Block Ph.D., R.Ph. • John M. Beale, Jr., Ph.D.

Acum, la a unsprezecea ediție, **Manualul lui Wilson și Gisvold de chimie organică, medicinală și farmaceutică,** își continuă tradiția ca resursă esențială pentru studenții de licență și absolvenți înscriși la cursuri de chimie medicinală.

Complet modern și foarte ușor de citit, textul îmbină principiile chimice și farmaceutice necesare pentru înțelegerea relațiilor structură-activitate și a mecanismelor moleculare ale acțiunii medicamentului, făcându-l extrem de eficient ca text de bază în chimia medicinală și un text complementar în cursurile de farmacologie.

Caracteristici și evidențieri dintr-o privire:

Conținut nou și revizuit care reflectă tendințele și progresele emergente în domeniu, plus provocările generate de noile boli

Un nou capitol despre chimia combinatorie care include o discuție despre procesul este automatizat, recunoscând că căutarea de noi medicamente implică adesea atât sinteza, cât și screening-ul unui număr mare de compuși.

Nou capitol despre chimia computațională și proiectarea de medicamente asistată de computer, explorând tehnici de modelare moleculară și chimie computațională ca răspuns la creșterea computerelor personale puternice pe birourile chimiștilor medicinali de astăzi

Nou capitol despre medicamente pe bază de plante, care descrie conținutul chimic al multor dintre aceste produse

9 780781 734813
LWW.com

Capitolul antiviral extins care conține cele mai noi medicamente care schimbă modul în care este tratat HIV

Capitolul de biotehnologie extins

Organizat logic pe clase farmacologice și terapeutice pentru referire rapidă și ușoară

Scurte introduceri în stările de boală prezentate în capitolele corespunzătoare

Nu începe niciun curs de chimie medicinală fără el!

ISBN D-a01a-3Hfil-n

tt B-blocante adrcnergice de ex. propranolol)
III Amiodarona, brelilіu.
sufletul
IV Canal de calciu blcxrkcrs
(de exemplu, verapamil, diltiazem)

9 780781 734813

LWW.com